

Aus dem Bereich Pneumologie und Infektiologie  
(Leiter Univ. - Prof. Dr. Ralf Ewert)  
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B  
(Direktor/in: Univ.- Prof. Dr. Stephan Felix)  
des Zentrums für Innere Medizin  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Weaningzentrum der Universitätsmedizin Greifswald – Beschreibung prognostischer  
Prädiktoren für erfolgreiches Weaning

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2014

vorgelegt von:  
Rebekka Breustedt  
geb. am: 04.10.1978  
in: Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar  
1. Gutachter: PD Dr. S. Gläser (Greifswald)  
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Pfeiffer (Rostock)  
Ort: Seminarraum der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin, Fleischmannstr. 42-44, Raum 334  
Tag der Disputation: 27.10.2014

## A. Abkürzungsverzeichnis

# A Abkürzungsverzeichnis

AARC	American Association for Respiratory Care
anamn.	anamnestisch
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASB	Assisted Spontaneous Breathing
BIPAP	Biphasic positive airway pressure (biphasischer positiver Atemwegsdruck)
BUN	Blood urea nitrogen ("Blut Harnstoff-Stickstoff", ein Maß für die Menge an Stickstoff im Blut, verursacht durch den im Blut vorhandenen Harnstoff)
CPAP	Continuous positive airway pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CIP	Critical Illness Polyneuropathy
CIPNM	Critical Illness Polyneuropathy and Myopathy (Polyneuropathie und Myopathie intensivmedizinischer Patienten)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
CC	Closing capacity (Verschlusskapazität)
CV	Closing volume (Verschlussvolumen)
CYP	Cytochrom-P
ESBL	Extended spectrum beta-lactamase (Beta-Laktamase erweiterten Spektrums)
E. coli	Escherichia coli
FiO <sub>2</sub>	Sauerstoffkonzentration im Inspirationsgasgemisch
FRC	Functional residual capacity (funktionelle Residualkapazität)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
ICUAP	ICU-acquired paresis (auf der Intensivstation erworbene Parese)
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae

## A. Abkürzungsverzeichnis

Max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Min	Minimum
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NIV	Non-invasive ventilation (nichtinvasive Beatmung)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PEEP	Positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
PMV	Prolonged mechanical ventilation (langandauernde mechanische Beatmung)
pO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
PSV	Pressure support ventilation (druckunterstützte Atmung)
RSBI	Rapid-Shallow-Breathing Index (Frequenz-Volumen-Atemindex)
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score (vereinfachter akuter Physiologie-Wert)
SBT	Spontaneous Breathing Trial (Spontanatemversuch)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
syst.	systemisch
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAP	Ventilator associated pneumonia (Beatmungsgerätaassoziierte Pneumonie bzw. Beatmungspneumonie)

## B Inhalt

<b>A. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>B. INHALT .....</b>	<b>5</b>
<b>C. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1. Hintergrund .....	7
1.1. <i>Erschwernisse im Weaningverlauf</i> .....	8
1.1.1. Intensivmedizinische Komplikationen .....	8
1.1.2. Komorbiditäten.....	9
1.1.3. Komorbiditäten und Möglichkeiten ihrer Quantifizierung ..	10
1.2. <i>Bekannte Prädiktoren des Weaning-Outcome</i> .....	11
1.3. <i>Auswahl der zu untersuchenden Prädiktoren</i> .....	12
1.3.1. Geschlecht .....	13
1.3.2. Lebensalter bei Aufnahme.....	13
1.3.3. Behandlungsdauer und Beatmungsdauer .....	14
1.3.4. Dialysepflicht .....	15
1.3.5. Katecholamine.....	15
1.3.6. Systemische Kortikosteroide.....	16
1.3.7. APACHE II-Score .....	17
1.3.8. SAPS II-Score .....	18
1.3.9. Charlson-Index .....	18
1.3.10. Pathogene multiresistente Mikroorganismen .....	19
1.3.11. MRSA.....	20
1.3.12. ESBL .....	20
1.3.13. Beatmungsparameter an Tag 2 der Behandlung .....	21
1.3.14. post-OP Herz, Thorax, Abdomen .....	22
1.3.15. Exazerbierte COPD .....	23
1.3.16. Pneumonie.....	24
1.3.17. Anämie/Transfusionspflichtige Anämie .....	24
1.4. <i>Problemstellung</i> .....	25
2. Zielsetzung und Fragestellung.....	27
<b>D. METHODIK .....</b>	<b>28</b>
1. Studienpopulation.....	28
1.1. <i>Einschlusskriterien</i> .....	28
1.2. <i>Ausschlusskriterien</i> .....	28
2. Datenerhebung.....	29
2.1. <i>Entlassungsziel</i> .....	29
2.2. <i>Medikation</i> .....	29
2.3. <i>Klinische Scores</i> .....	30
2.4. <i>Behandlungsdauer</i> .....	30
2.5. <i>Beatmungszeit</i> .....	30
2.6. <i>Dialysepflicht</i> .....	30

## B. Inhalt

2.7.	<i>Pathogene multiresistente Mikroorganismen</i>	30
2.8.	<i>Beatmungsrelevante Parameter</i>	31
2.9.	<i>Zur Beatmung führende Erkrankung</i>	31
2.10.	<i>Anämie</i>	31
2.11.	<i>Statistische Auswertung</i>	32
3.	Definition der abhängigen und unabhängigen Variablen	32
<b>E.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>34</b>
1.	Charakterisierung der Studienpopulation	34
2.	Bivariate Statistik	35
2.1.	<i>Einfluss auf das Weaning-Outcome</i>	36
2.2.	<i>Einfluss auf die Mortalität</i>	38
3.	Ergebnisse der binär-logistischen Regressionsanalysen	41
3.1.	<i>Ergebnisse der Überprüfung auf unabhängige Prädiktoren für einen Weaning-Versagen</i>	41
3.2.	<i>Ergebnisse der Überprüfung auf unabhängige Prädiktoren für erhöhte Mortalität</i>	41
<b>F.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>43</b>
1.	Katecholaminpflicht als negativer Prädiktor für einen Weaning-Erfolg und Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität	46
2.	Dialysepflicht als negativer Prädiktor für einen Weaning-Erfolg	50
3.	Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der Beatmungstage, den klinischen Indices (Charlson-Index, APACHE II- Score und SAPS II-Score) und einem Weaning-Versagen bzw. den klinischen Indices und einer erhöhten Mortalität	51
4.	Ausblick	55
5.	Methodenkritik	57
<b>G.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>59</b>
<b>H.</b>	<b>VERZEICHNISSE</b>	<b>60</b>
1.	Quellenangaben	60

## C Einleitung

### 1. Hintergrund

Zahlreiche Krankheitsbilder können die vorübergehende künstliche Beatmung eines Patienten notwendig machen. Die maschinelle Beatmung ist eine medizinische Maßnahme von hohem therapeutischen Nutzen, birgt jedoch unabhängig von ihrer Ursache wie alle medizinischen Interventionen auch Risiken für den Patienten. Zu diesen Risiken zählen unter anderem eine ventilatorassoziierten Pneumonie (VAP) oder auch ventilatorinduzierte Lungenschäden [1]. Je länger die Beatmung andauert, desto höher ist das Risiko einer durch die Beatmungssituation maßgeblich hervorgerufenen Erkrankung [2]. Eine Verzögerung der Extubation [3] erhöht die Mortalität, ebenso wie während der Beatmung auftretende Komplikationen [4]. Nicht zuletzt ist eine längerfristige Beatmung kostenintensiv [5]. Eine möglichst kurze Beatmungszeit sowie eine erfolgreiche Beatmungsentwöhnung ("Weaning") sind daher relevant für die Vermeidung unnötiger Komplikationen und für die Prognose des Patienten.

Da ca. 40% der Beatmungszeit auf das Weaning entfallen [6], [7], kommt diesem eine große Bedeutung zu. Zum Begriff des Weaning finden sich eine Reihe unterschiedlicher Definitionen, die sich zum Teil deutlich voneinander unterscheiden. So wird mitunter der gesamte Prozess der Befreiung des Patienten von maschineller Beatmung und Endotrachealtubus als Weaning bezeichnet, ohne weitere Aussage zu dessen Dauer [8]. In anderen Quellen wird Weaning lediglich als Bezeichnung für die schwierige oder verzögerte Entwöhnung von maschineller Beatmung verwendet [9]. Grundsätzlich versteht man unter dem Begriff des Weaning jedoch den Prozess, den ein Patient durchläuft, um Atemarbeit und -regulation, die bislang ein Beatmungsgerät über einen künstlichen Atemwegszugang übernommen hat, wieder selbständig ohne künstlichen Zugang zu übernehmen.

Der Verlauf des Weaning kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. BROCHARD stellte daher zur weiteren Differenzierung im Rahmen der sechsten Konsensus-Konferenz Intensivmedizin in Budapest 2005 eine mittlerweile häufig verwendete Einteilung vor [8], deren klinische Relevanz und Anwendbarkeit sich inzwischen auch in Studien zeigte [10]. Anhand dieser

## C. Einleitung

Einteilung werden Weaning-Patienten abhängig von der Weaning-Dauer in drei Gruppen eingeteilt:

1. Einfaches Weaning (Simple Weaning): Das Weaning ist bereits mit dem ersten Extubationsversuch erfolgreich abgeschlossen.
2. Schwieriges Weaning (Difficult Weaning): Der erste Extubationsversuch ist nicht erfolgreich und der Patient benötigt bis zu drei Spontanatmungsversuche oder bis zu sieben Tage vom ersten Spontanatmungsversuch an bis zum erfolgreichen Weaning.
3. Prolongiertes Weaning (Prolonged Weaning): Mehr als drei Spontanatmungsversuche werden benötigt oder das Weaning dauert länger als sieben Tage.

Sechzig bis 70% aller zu entwöhnenden Patienten können relativ problemlos von der Beatmung entwöhnt werden und sind der Gruppe des einfachen Weaning zuzuordnen. Demgegenüber stehen im prolongierten Weaning 5-15% zu entwöhnender Patienten, bei denen sich der Entwöhnungsprozess langwierig und komplikationsreich gestaltet [11].

### **1.1 Erschwernisse im Weaningverlauf**

Prolongiertes Weaning tritt aus verschiedenen Gründen auf: Die Art der zur Beatmung führenden Grunderkrankungen sowie möglicherweise vorliegende Komorbiditäten beeinflussen den Weaningverlauf, insbesondere dann, wenn die Erkrankungen Einfluss auf die Atmungsorgane haben [8]. Neben Komorbiditäten kann es auch während der intensivmedizinischen Behandlung und Beatmung zu Komplikationen kommen, die ebenfalls negativ auf den Weaningverlauf einwirken.

#### **1.1.1 Intensivmedizinische Komplikationen**

Während der maschinellen Beatmung und im Verlauf der Beatmungsentwöhnung kann es zu Komplikationen kommen, die ihrerseits das Weaning erschweren können. Die Pneumonie ist



## C. Einleitung

eine häufig zu beobachtende Komplikation bei der Beatmung. In europäischen Krankenhäusern entwickeln 7,4% der Patienten, die länger als zwei Tage intensivmedizinisch behandelt werden, eine Pneumonie; davon sind 90,1% intubationsassoziiert [12]. Als besonders schwierig sind in diesem Zusammenhang Infektionen mit multiresistenten Erregern zu bewerten. Nosokomiale Pneumonien verdoppeln das Mortalitätsrisiko, wobei multiresistente Erreger dabei einen ursächlichen Anteil von 20% haben [13].

Eine weitere häufige Komplikation, die einen deutlich erschwerenden Einfluss auf das Weaning haben kann, ist die Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP), die bei bis zu 25% der länger als sieben Tage maschinell beatmeten Patienten auftritt [14]. Bisweilen hervorgerufen durch eine CIP, jedoch manchmal auch ohne diese auftretend, ist auch eine insuffiziente bzw. schnell ermüdende Atemmuskulatur mit verantwortlich für einen prolongierten Weaningverlauf [15].

### **1.1.2 Komorbiditäten**

Großen Einfluss auf das Weaning-Outcome, insbesondere das des prolongierten Weaning, hat die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) [16]. Bei mehr als einem Drittel der über 50-jährigen Patienten, die wegen einer akuten respiratorischen Insuffizienz länger als 24 Stunden invasiv beatmet werden müssen, liegt eine COPD vor [17]. Eine exazerbierte COPD zieht eine mehr als doppelt so lange Beatmungsentwöhnungszeit nach sich als vergleichbar schwere andere Erkrankungen [18]. Darüber hinaus nehmen auch extrapulmonale Erkrankungen außerhalb der Atmungsorgane wie z.B. eine Querschnittlähmung im Bereich des zervikalen Rückenmarks oder auch chirurgische Eingriffe im Bereich des Thorax ebenfalls indirekt Einfluss auf Atmung sowie Lungenfunktion [19], [20] und können sich daher zum Teil erheblich erschwerend auf den Weaningverlauf auswirken [21].

Auswirkungen auf die Atemmechanik hat ebenfalls vorhandenes starkes Übergewicht [22]. Durch eine Reduktion der funktionellen Residualkapazität, der Brustwand-Compliance sowie eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks kommt es zu einer vermehrt aufzubringenden Atemarbeit [23]. Insgesamt führt starkes Übergewicht zu einer schwierigen Beatmungssituation und könnte möglicherweise den Weaningverlauf negativ beeinflussen.

## C. Einleitung

Die Datenlage ist jedoch uneinheitlich und lässt derzeit noch keinen Rückschluss auf eine Verlängerung der Weaningdauer zu [8].

Auch psychopathologische Veränderungen und deren Auswirkungen auf den Weaningverlauf sind relevant. So leiden bis zu 42% der Patienten, die der Kategorie des prolongierten Weanings zuzuordnen sind, an einer depressiven Störung, was mit einem dreimal höheren Risiko für ein Weaning-Versagen einhergeht [24]. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass das Auftreten eines Delirs, zu beobachten bei bis zu 50% der Patienten im prolongierten Weaning [24], unabhängiger Prädiktor für erhöhte Mortalität ist [25], [26].

### **1.1.3 Komorbiditäten und Möglichkeiten ihrer Quantifizierung**

Innerhalb der letzten 20 Jahre haben Anzahl und Schweregrad der Komorbiditäten langzeitbeatmeter Patienten merklich zugenommen [27].

Im klinischen Alltag haben sich mehrere Scoring-Systeme bewährt. In der Intensivmedizin häufig eingesetzt wird der APACHE II-Score, der Ende der Siebzigerjahre von KNAUS et al. als APACHE-Score entwickelt [28] und 1985 als APACHE II-Score optimiert wurde [29]. Der APACHE II-Score erlaubt, den Schweregrad der Erkrankung intensivtherapiepflichtiger Patienten quantifizierbar zu machen und darüber eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit zu treffen. Neben dem APACHE II-Score kommt zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos für Patienten auf Intensivstationen auch ohne bereits feststehende Hauptdiagnose zusätzlich häufig der SAPS II-Score zum Einsatz. Er wurde von LE GALL et al. Anfang der Neunzigerjahre entwickelt [30] und wird in Kombination mit anderen Scoring-Systemen in Deutschland auch zur Berechnung der Vergütung intensivmedizinischer Leistungen verwendet [31].

Eine Aussage über den Einfluss von Komorbiditäten auf die 1-Jahres-Mortalität erlaubt der Charlson-Index [32].

## C. Einleitung

### 1.2 Bekannte Prädiktoren des Weaning-Outcome

Etwa 25% der Patienten sterben im Verlauf des Weaning [33], [34]; zwischen 16% und 31% können nicht erfolgreich von der maschinellen Beatmung entwöhnt werden [33], [8]. Zur Optimierung des Weaningverlaufes und Verbesserung der Mortalität während der Weaningbehandlung stellt sich daher neben dem Einsatz von Weaning-Protokollen die Frage, ob es Parameter gibt, anhand derer sich der Verlauf des Weaning vorhersagen, evtl. darüber beeinflussen sowie ggf. auch die Mortalität reduzieren lässt.

Neben Untersuchungen zum Einfluss der Weaningtechnik auf den Weaningerfolg [35] war es naheliegend, sich zunächst direkt den mit der (Be-)Atmung zusammenhängenden Parametern wie z.B. der Atemfrequenz, dem Atemminutenvolumen oder der Vitalkapazität zuzuwenden [36], [7], [37]. Die Vorhersagekraft dieser Gruppe von Prädiktoren ist jedoch in der Studienlage unterschiedlich und zum Teil gegensätzlich abgebildet. Das ist unter anderem darin begründet, dass häufig weniger als 40 Patienten in die Studien eingeschlossen wurden, die Studien nicht immer verblindet durchgeführt wurden und ein Selektionsbias bei der Auswahl der Patienten wahrscheinlich ist [37].

Aus dem Verhältnis von Atemfrequenz zu Atemzugvolumen wurde 1991 von YANG und TOBIN der Rapid Shallow Breathing Index (RSBI) entwickelt [38], der sich zu einem der wichtigsten klinischen Parameter zur Aussage über den Erschöpfungsgrad der Atemmuskulatur entwickelt hat [39], [37] und daher auch zur Beurteilung eines Weaning-Erfolges, der Weaningplanung sowie zur Verlaufsbeurteilung von Spontanatemversuchen herangezogen wird. Auch hat sich der RSBI in verschiedenen Stadien der Weaningbehandlung (schrittweise Reduktion der Ventilatorunterstützung, Spontanatemversuche und Extubationsversuche) als belastungsfähiger Prädiktor erwiesen, wie in einer Metaanalyse von MEADE gezeigt werden konnte [37]. So kann ein RSBI von  $>100$  Atemzügen/min/L auf ein wahrscheinliches Scheitern eines Extubationsversuches hinweisen, eine schrittweise Reduktion der Ventilatorunterstützung hingegen als möglicherweise erfolgreich angesehen werden, wenn der RSBI  $<65$  Atemzüge/min/L liegt. Ein Spontanatemversuch wird bei einem RSBI von  $<100$  Atemzüge/min/L wahrscheinlich erfolgreich verlaufen [37]. Mit verschiedenen Fragestellungen wurde der RSBI wiederholt

## C. Einleitung

auch von anderen Autoren aufgegriffen. So zeigten KRIEGER et al., dass stündliche Messungen des RSBI im Rahmen eines Spontanatemversuchs über einen Zeitraum von fünf Stunden mit einem Grenzwert von  $\leq 130$  Atemzügen/min/L einen positiven Vorhersagewert für das erfolgreiche Weaning von über 70jährigen Patienten darstellt [40]. Auch VASSILAKOPOULOS et al. und SEGAL et al. fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass sich die Vorhersagekraft des RSBI dadurch steigern lässt, dass man ihn während eines Spontanatemversuchs mehrfach erhebt [41], [42].

Ebenso wurden demografische Faktoren wie Geschlecht oder Alter das Weaning-Outcome bezüglich ihrer prädiktiven Potenz untersucht. ELY et al. beschrieben in ihrer Untersuchung ähnliche Weaningzeiten sowie ein vergleichbares Outcome bei Patienten über und unter 70 Jahre [43]. Zu unklaren Ergebnissen zum Weaningoutcome älterer Patienten kam die Studie von EPSTEIN et al. [44]. Dies könnte jedoch auch durch die Größe der Untersuchung mit 20 eingeschlossenen Patienten bedingt sein. KOLLEF et al. zeigten in ihrer Studie, dass Frauen im Weaningverlauf ein höheres Mortalitätsrisiko als Männer haben, wiesen jedoch auf die aus ihrer Sicht bestehende Notwendigkeit weiterer Untersuchungen mit der Fragestellung der generellen Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse hin [45].

### **1.3 Auswahl der zu untersuchenden Prädiktoren**

Seit einigen Jahren entstehen spezialisierte Weaning-Stationen mit dem Auftrag, Patienten mit kompliziertem Krankheits- und Beatmungverlauf von der maschinellen Beatmung zu entwöhnen, wie auch die im Weiteren beschriebene Weaning-Station der Universitätsmedizin Greifswald. Das Design vieler bislang verfügbarer Studien lässt jedoch aufgrund des Behandlungskonzeptes der eingeschlossenen Patienten (Weaning häufig nicht auf Weaning-Stationen), der Auswahl der Prädiktoren oder der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien nur unzureichend Rückschlüsse für den Weaningverlauf auf spezialisierten Weaning-Stationen zu. Für diese Arbeit wählten wir daher im Folgenden beschriebene Prädiktoren, um den Komplikations- und Komplexitätsgrad insbesondere des prolongierten Weaningverlaufs unter Einbeziehung des oben beschriebenen typischen Morbiditätsprofils der Patienten einer Weaning-Station umfassend abzubilden.

## C. Einleitung

### **1.3.1 Geschlecht**

KOLLEF et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie mittels einer Stichprobe von chirurgischen und internistischen Intensivstationen zweier akademischer Lehrkrankenhäuser, inwiefern das Geschlecht einen Einfluss auf eine erfolgreiche Beatmungsentwöhnung hat. Sie fanden dabei heraus, dass das weibliche Geschlecht mit einer erhöhten Sterblichkeit im Krankenhaus vor Beatmungsentwöhnung assoziiert ist. Die Autoren schränken jedoch in der Diskussion ihres Ergebnisses ein, dass im Rahmen der Beatmungsentwöhnung kein einheitliches Prozedere besteht, nach dem Patienten endgültig vom Beatmungsgerät getrennt werden und sich feststellen ließ, dass dies bei Frauen eher der Fall ist. Dies könnte sich nach Meinung der Autoren ebenfalls auf die erhöhte Mortalität auswirken [45].

EPSTEIN und VUONG kommen in ihrer Beobachtungsstudie zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf eine erhöhte Mortalität hat. Diese Studie setzte ein Protokoll voraus, nach dem entschieden wurde, unter welchen die Beatmung einzustellen ist. Hiermit war gesichert, dass alle Patienten unabhängig vom Geschlecht diesbezüglich die gleiche Behandlung erfuhren. Unter dieser Voraussetzung ließ sich kein Unterschied in der Mortalität zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht mehr feststellen [46].

Da die Fragestellung, ob das Geschlecht einen Risikofaktor für einen Weaning-Erfolg oder eine erhöhte Mortalität darstellt, in der Literatur insgesamt uneinheitlich diskutiert wird, wurde es von uns als möglicher Prädiktor in die Untersuchung mit aufgenommen.

### **1.3.2 Lebensalter bei Aufnahme**

Es gibt deutliche Hinweise dafür, dass der Prozess der Beatmungsentwöhnung mit steigendem Alter potentiell schwieriger zu bewältigen ist [44].

Mit fortschreitendem Lebensalter finden im Körper Veränderungen statt, die die Lungenfunktion bei weiterhin erhaltenem Gasaustausch einschränken. Hierdurch entsteht für den Körper zusätzlich zu leistende Atemarbeit um bis zu 20% [47]. Treten zusätzlich Erkrankungen auf, so kann der Körper die Belastungen durch die Erkrankung(en) weniger schnell oder aber insgesamt nicht ausreichend kompensieren kann. Die Inzidenz für akute

## C. Einleitung

respiratorische Insuffizienz steigt mit fortschreitendem Lebensalter deutlich an und ist bei über 65-jährigen im Vergleich zu Jüngeren im Besonderen erhöht [17]. Durch die vorgenannten Aspekte könnte das Risiko für ein Weaning-Versagen steigen [48].

Es existieren jedoch auch Untersuchungen, die zeigen, dass zwischen hohem Lebensalter alleine und einem Weaning-Versagen kein Zusammenhang besteht [43], [44], [49].

Begleitende Komorbiditäten scheinen insbesondere bei hohem Lebensalter einen Einfluss auf Beatmungsverlauf, -dauer und Überlebensrate zu haben, der bei einer Beatmungsentwöhnung mit in Betracht gezogen werden muss. Dies betrifft wahrscheinlich insbesondere Weaning-Stationen, die Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen nicht ausschließen (können), z.B. solche, die Universitätsklinika angegliedert sind.

Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde daher bei bislang widersprüchlicher Datenlage von uns als möglicher Prädiktor in die Untersuchung mit aufgenommen.

### **1.3.3 *Behandlungsdauer und Beatmungsdauer***

40% der Zeit, die ein Patient an der maschinellen Beatmung verbringt, entfallen auf das Weaning [6], [7]. Daher lässt sich die Behandlungsdauer auf einer Weaning-Station in direkten Zusammenhang mit der Dauer des Weaning setzen. Je länger die Behandlung, desto langwieriger und damit komplizierter der Weaningverlauf.

Ähnliches gilt für die Beatmungsdauer. Je länger die Beatmung andauert, desto höher ist die Möglichkeit einer durch die Beatmungssituation maßgeblich hervorgerufenen Erkrankung [2], z.B. einer ventilatorassoziierten Pneumonie [1]. Eine Verzögerung der Extubation [3] erhöht zudem die Mortalität, ebenso wie während der Beatmung auftretende Komplikationen [4].

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Weaning-Outcome bzw. einer erhöhten Mortalität und der Behandlungsdauer eines Patienten auf der Weaning-Station zeigen zu können, nahmen wir die sowohl die Behandlungs- als auch die Beatmungsdauer als möglichen Prädiktor in unsere Untersuchung mit auf.

## C. Einleitung

### **1.3.4 Dialysepflicht**

Dialysepflichtige Patienten werden häufig von einer Behandlung in spezialisierten Weaning-Zentren ausgeschlossen [50], [51], [52]. In mehreren Studien gibt es jedoch Hinweise darauf, dass die Nierenfunktion einen Einfluss auf das Weaning-Outcome haben könnte [53], [54], [55], [56]. Die Hinweise ließen sich bislang jedoch wegen des häufigen Ausschlusses dialysepflichtiger Patienten von der Weaning-Behandlung in Studien nur indirekt, z.B. über den Serumkreatininwert, erheben. Da dialysepflichtige Patienten auf der Weaning-Station der Universitätsmedizin Greifswald nicht von der Behandlung ausgeschlossen werden, nahmen wir eine Dialysepflicht während der Weaning-Behandlung bzw. bereits bei Aufnahme in unsere Untersuchung mit auf.

### **1.3.5 Katecholamine**

TROUILLET et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie Risikofaktoren für prolongiertes Weaning bei Patienten mit vorangegangenem operativem Eingriff am Herzen. Die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie mit Noradrenalin bzw. Adrenalin an Tag 3 der maschinellen Beatmung konnte von den Autoren als unabhängiger Risikofaktor für prolongiertes Weaning identifiziert werden [57]. CIARKA et al. stellten in einer Übersichtsarbeit den Effekt von Dopamin auf das Atmungssystem heraus: Dopamin kann bei Patienten mit Herzversagen zum einen negativen Effekt auf die regionale Ventilation bzw. Perfusion der Lunge haben. Zum anderen verringert eine i.v.-Dopamingabe in niedriger Dosis durch seine regulatorische Wirkung auf die Glomuszellen des Carotissinus die Fähigkeit des Körpers, auf eine iso- oder hyperkapnische Hypoxie zu reagieren und verringert das Atemminutenvolumen [58]. Zwischen der Fähigkeit des zentralen Atemantriebs, auf eine Hyperkapnie adäquat zu reagieren, und erfolgreichem Weaning konnte in einer Fallstudie ein Zusammenhang gezeigt werden [8].

Die Gabe der oben genannten Katecholamine als unabhängiger Risikofaktor für ein Weaning-Versagen oder eine erhöhte Mortalität während der Weaningbehandlung ist darüber hinaus in der Literatur noch nicht ausreichend untersucht. Daher nahmen wir die oben genannten

## C. Einleitung

Katecholamine als mögliche Prädiktoren in unsere Untersuchung mit auf.

### **1.3.6 Systemische Kortikosteroide**

Kortikosteroide besitzen antiphlogistische, antiallergische und immunsuppressive Eigenschaften. Sie werden neben vielen anderen Indikationen auch zur Therapie von Lungenerkrankungen wie dem Asthma bronchiale und der COPD eingesetzt.

Eine mögliche Komplikation bei beatmeten Patienten ist die Critical-Illness Polyneuropathie und Myopathie (CIPNM), erstmals von BOLTON et al. beschrieben [59], die sich in Muskelatrophie und -schwäche und reduzierten oder erloschenen Muskeleigenreflexen äußert. Häufig kommt eine erschwerte Beatmungsentwöhnung hinzu, so dass eine CIPNM als Risikofaktor für eine verlängerte Weaningdauer oder fehlenden Weaningerfolg gilt [14], [27], [60]. DE JONGHE et al. konnten in einer prospektiven Multicenter-Studie zeigen, dass eine CIPNM, bei bis zu 25% der länger als sieben Tage maschinell beatmeten Patienten auftritt [14]. Ebenso konnten sie einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Kortikosteroiden und dem Auftreten einer CIPNM nachweisen.

Kortikosteroiden wirken sich außerdem negativ auf den Glucosestoffwechsel des Körpers aus. VAN DEN BERGHE et al. untersuchten in einer prospektiven randomisierten, kontrollierten Studie die Auswirkungen einer intensiven Insulintherapie auf intensivmedizinisch behandelte Patienten. Patienten mit einem gut eingestellten Glucosestoffwechsel wurden deutlich kürzer maschinell beatmet und wiesen eine geringere Mortalität auf als Patienten mit entgleistem Stoffwechsel [61]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der negativen Auswirkung von Kortikosteroiden auf den Glucosestoffwechsel und dem Verlauf einer Weaningbehandlung bzw. der Mortalität während einer Weaningbehandlung ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht [8].

Aus den oben genannten Gründen nahmen wir systemische Kortikosteroide als möglichen Prädiktor in unsere Untersuchung auf.



## C. Einleitung

### **1.3.7 APACHE II-Score**

Der APACHE-Score wurde Ende der Siebzigerjahre von KNAUS ET AL. entwickelt. Ziel der Entwicklung war, den Schweregrad der Erkrankung intensivtherapiepflichtiger Patienten quantitativ erfassbar zu machen. Zur Ermittlung des ursprünglichen APACHE-Score wurden insgesamt 34 physiologische Parameter wie Blutdruck oder Atemfrequenz herangezogen, deren Abweichung vom jeweiligen Normwert mit entsprechenden Zahlenwerten gewichtet wurde. Aus den Zahlenwerten wird eine Summe gebildet, die den APACHE-Score darstellt. [28]

Da sich der APACHE-Score aufgrund seines Umfangs in der Praxis jedoch als sehr aufwendig zu erheben herausstellte, wurde er von KNAUS ET AL. Anfang der Achtzigerjahre zum APACHE II-Score weiterentwickelt. Hierzu reduzierten die Autoren die Anzahl der zu erhebenden Parameter auf 12. Zusätzlich mit Zahlenwerten gewichtet flossen außerdem nun das Lebensalter sowie genau definierte Vorerkrankungen von Leber und Niere sowie den kardiovaskulären und respiratorischen Organsystemen bzw. dem Immunsystem in den Score ein. Der APACHE II-Score kann sich zwischen 0 und 71 bewegen; hierbei gilt: Je höher der Score, desto schwerer die Erkrankung. [29]

Der APACHE II-Score wurde von KNAUS ET AL. anhand der Krankenhausmortalität von 5815 Patienten aus den Intensivstationen 13 verschiedener Krankenhäuser in den USA validiert. Die Autoren konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass sich mittels des APACHE II-Scores eine Prognose erstellen lässt bezüglich der Wahrscheinlichkeit, im Krankenhaus während der Behandlung zu versterben. Sie weisen jedoch darauf hin, dass die Einbeziehung der Grunderkrankung des Patienten bei der Verwendung des APACHE II-Scores von großer Wichtigkeit sei. So habe z.B. eine diabetische Ketoazidose grundsätzlich eine bessere Prognose als ein septischer Schock. [29] Der Zusammenhang zwischen der Höhe des APACHE II-Scores und der Krankenhausmortalität wurde inzwischen in der Literatur verschiedentlich nachgewiesen. So konnten dies z.B. EPSTEIN und VUONG in einer Untersuchung zeigen [46].

Der APACHE II-Score hat sich seit seiner Entwicklung zu einem wichtigen Instrument zur Einschätzung der Erkrankungsschwere entwickelt und wird häufig eingesetzt. Aus den oben

## C. Einleitung

genannten Gründen nahmen wir ihn als möglichen Prädiktor in unsere Untersuchung mit auf.

### **1.3.8 SAPS II-Score**

Der SAPS II-Score wurde von LE GALL et al. entwickelt und anhand von 13.152 Patienten aus 137 Intensivstationen validiert, um ohne bereits feststehende Hauptdiagnose eine Möglichkeit zu haben, das Mortalitätsrisiko für Patienten auf Intensivstationen abschätzen zu können [30]. Insgesamt werden 17 Variablen erhoben; 12 physiologische Parameter, Lebensalter, Krebsvorerkrankung, Immunschwäche und ob es sich um eine geplante bzw. ungeplante chirurgische oder internistische Aufnahme gehandelt hat.

Der SAPS II-Score wird in Deutschland unter anderem dazu verwendet, die Anzahl der Aufwandspunkte für die intensivmedizinische Komplexbehandlung zu errechnen, die zur Vergütung intensivmedizinischer Leistungen verwendet werden [31].

In der Intensivmedizin ist der SAPS II-Score ein wichtiges Hilfsmittel zur Einschätzung von Erkrankungsschwere und Mortalität. Daher wurde er von uns als möglicher Prädiktor in unsere Untersuchung mit aufgenommen.

### **1.3.9 Charlson-Index**

Der Charlson-Index wurde Mitte der Achtzigerjahre von CHARLSON et al. entwickelt. Der Charlson-Index hat zum Ziel, den Einfluss zu quantifizieren, den eine Komorbidität auf die Ein-Jahres-Mortalität eines Patienten oder Probanden hat [32]. Hierfür werden 19 Erkrankungen ein Punktwert von einem bis sechs Punkten zugewiesen, anhand dessen sich der Einfluss der jeweiligen Komorbidität quantifizieren lässt.

In einer Übersichtsarbeit von DE GROOT et al., in der verschiedene Komorbiditätsindices miteinander hinsichtlich ihrer Vorhersagefähigkeit verglichen wurden, stellte sich der Charlson-Index im Vergleich als aussagekräftig und zuverlässig dar [62]. Der Charlson-Index wird nach wie vor häufig eingesetzt, um die Auswirkung von Komorbiditäten auf die Mortalität eines Patienten einschätzen zu können.

Um einen möglichen Zusammenhang bezüglich des Weaning-Outcomes oder der Mortalität

## C. Einleitung

während einer Weaning-Behandlung zu untersuchen, nahmen wir den Charlson-Index als möglichen Prädiktor in unsere Untersuchung mit auf.

### **1.3.10 Pathogene multiresistente Mikroorganismen**

Im Krankenhaus erworbene Infektionen, sogenannte nosokomiale Infektionen, spielen während einer Krankenhausbehandlung in zunehmendem Maße eine Rolle. Eine Infektion ist laut der zur Zeit am häufigsten verwendeten Definition des US National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) dann als nosokomiale Infektion einzuordnen, wenn sie als lokale oder systemische Infektion 48 Stunden nach Aufnahme als Folge von pathogenen Mikroorganismen auftritt, die bei Aufnahme noch nicht nachzuweisen waren [63]. Nosokomiale Infektionen, insbesondere nosokomiale Pneumonien, haben eine hohe Letalität [64] [65], stellen eine der häufigsten Komplikationen während einer Krankenhausbehandlung dar [66] und können den Aufenthalt eines Patienten auf einer Intensivstation um bis zu 5,3 Tage verlängern [67].

Nosokomiale Infektionen sind in zunehmendem Maße auf multiresistente Bakterien zurückzuführen. Letztere sind, wie in den letzten Jahren durchgeführte Studien zeigen, für eine erhöhte Morbidität und Mortalität verantwortlich [68]. LAMBERT et al. führten im Rahmen des EU-finanzierten BURDEN-Projektes (Burden of Resistance and Disease in Europe) eine Kohortenstudie durch, die ca. 120.000 intensivmedizinisch behandelte Patienten zehn verschiedener europäischer Länder einschloss. Sie untersuchten in dieser Studie das Outcome durch multiresistente Erreger hervorgerufener nosokomialer Infektionen. Die Autoren konnten nachweisen, dass nosokomiale Pneumonien das Mortalitätsrisiko verdoppeln, wobei multiresistente Erreger dabei einen ursächlichen Anteil von 20% haben [13].

Infektionen der unteren Atemwege sowie Harnwegsinfektionen können außerdem sowohl die Behandlungsdauer als auch die Zeit bis zur erfolgreichen Beatmungsentwöhnung signifikant verlängern [33]. Ebenso können Infektionen der unteren Atemwege das Weaning-Outcome verschlechtern [33].

Da sowohl nosokomiale Infektionen als auch multiresistente Erreger auf der Weaning-Station

## C. Einleitung

eine wichtige Rolle spielen, erschien uns eine Aufnahme der folgenden pathogenen Mikroorganismen als mögliche Prädiktoren sinnvoll.

### **1.3.11 MRSA**

GEFFERS und GASTMEIER konnten in ihrer Auswertung der Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) nachweisen, dass MRSA zu den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen in deutschen Krankenhäusern gehören [69]. 16% aller Staphylokokkenisolate in Deutschland sind meticillinresistent [70]. Infektionen mit MRSA können außerdem für eine erhöhte Mortalität während einer Krankenhausbehandlung verantwortlich sein [71].

Aus diesem Grund wurden MRSA von uns als möglicher Prädiktor im Rahmen der Untersuchung pathogener Mikroorganismen mit aufgenommen.

### **1.3.12 ESBL**

Häufige ESBL-produzierende Erreger sind *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Sowohl ESBL produzierende *Escherichia coli* als auch *Klebsiella pneumoniae* machen aktuell einen Anteil von 10-25% in Deutschland aus [12]; der Anteil an ESBL nimmt zu. Der Grund für die Zunahme der ESBL produzierenden Erreger wird unter anderem auf einen zu häufigen Gebrauch von Cephalosporinen der dritten Generation zurückgeführt [72], [73]. Resistenzen bestehen insbesondere gegen Aminopenicilline, Cephalosporine der dritten Generation, Fluorchinolone und Aminoglykoside. *E. coli* ist der häufigste Sepsis-Erreger unter den gram-negativen Erregern; andere relevante durch dieses Bakterium verursachte Erkrankungen sind Wundinfektionen, Meningitiden, Pneumonien sowie Harnwegsinfekte. *K. pneumoniae* ist hauptsächlich verantwortlich für opportunistische Infektionen, wie sie bei immungeschwächten oder anderweitig schwerkranken Patienten auftreten. Unter den Krankheitsbildern finden sich häufig Erkrankungen der unteren Atemwege sowie Harnwegsinfekte [12].

Die Auswirkungen von ESBL-produzierenden Erregern auf das Weaning-Outcome bzw. die

## C. Einleitung

Mortalität auf einer Weaning-Station ist bislang in der Literatur nur vereinzelt dokumentiert. Wir nahmen ESBLL daher als möglichen Prädiktor in unsere Untersuchung mit auf.

### **1.3.13 Beatmungsparameter an Tag 2 der Behandlung**

In der Literatur lassen sich mehrere Studien zu einzelnen Beatmungsparametern als mögliche Prädiktoren für das Weaning-Outcome oder die Mortalität während einer Weaning-Behandlung finden. Die Ergebnisse sind uneinheitlich und lassen klare Rückschlüsse nicht zu; auch richten viele Studien ihre Konzentration auf einzelne Beatmungsparameter. Eine Untersuchung auf einer spezialisierten Weaning-Station über mehrere Jahre unter Einschluss auch schwer kranker Patienten, die eine Reihe von Beatmungsparametern beinhaltet, liegt unseres Wissens in dieser Form noch nicht vor.

Wir wählten eine Reihe von Parametern aus, die häufig als Grundlage für die Einschätzung der Weaning-Bereitschaft eines beatmeten Patienten verwendet werden [74], [75], [7], [8]:

**F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>:** Die inspiratorische Atemluft, die von Gesunden unter normalen Umständen eingeatmet wird, ist ein Gasgemisch aus Gasen in unterschiedlichen Anteilen. Sauerstoff ist unter 100 km Höhe zu 20,9 % enthalten. Stickstoff stellt mit 79 % den größten Anteil dar; verschiedene Edelgase sind zu kleinen Anteilen ebenfalls enthalten.

Der Volumenanteil, den ein Gas in der Atemluft hat, wird als Fraktion (F) bezeichnet; der Sauerstoffanteil bei der Inspiration entsprechend als F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>.

Die F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> wird bei der maschinellen Beatmung so ausgewählt, dass die gewünschte Sauerstoffsättigung erreicht wird. Außerdem kann die F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> herangezogen werden, um bei der protokollbasierten PEEP-Einstellung nach dem Protokoll des "NIH ARDS Network Protocol" (The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network (2004) und Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000)) die Höhe des PEEP entsprechend der benötigten F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> auszuwählen [76].

**PEEP:** Ein positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) ist ein am Ende der Expirationsphase bestehender positiver Druck in der Lunge. Man unterscheidet zwischen

### C. Einleitung

intrinsischem und extrinsischem PEEP. Ersterer kann durch obstruktive Atemwegserkrankungen entstehen. Letzterer wird bei maschineller Beatmung durch ein spezielles Ventil (PEEP-Ventil) am Beatmungsgerät aufrechterhalten und lässt sich in seiner Höhe einstellen.

Ziel der Verwendung eines extrinsischen PEEP bei der maschinellen Beatmung ist das Offenhalten der Alveolen, um die funktionelle Residualkapazität und damit die Oxygenierung des Blutes zu verbessern und Atelektasen zu verhindern.

Nachteile des PEEP sind Volumentraumata oder Lungenüberdehnung bei zu hoch eingestelltem PEEP [76].

**Oxygenierungsindex:** Der Oxygenierungsindex ist ein häufig in der Intensivmedizin verwendeter Parameter zur Abschätzung der Extubationsbereitschaft eines Patienten. Der Index ist definiert als Quotient des Sauerstoffpartialdruckes und dem inspiratorischen Sauerstoffanteil ( $p_aO_2/F_iO_2$ ). Üblicherweise geht man davon aus, dass ein Patient ab einem Oxygenierungsindex  $>200$  in der Lage ist, eine Extubation mit dem Ziel einer Beatmungsentwöhnung zu tolerieren [76].

#### **1.3.14 post-OP Herz, Thorax, Abdomen**

Operative Eingriffe am Thorax oder oberen Abdominalbereich haben eine höhere Inzidenz pulmonalen Komplikationen als Eingriffe in anderen Bereichen des Körpers. Postoperativ auftretende Schmerzen haben häufig eine Veränderung der Atemmechanik mit restriktiven Lungenfunktionsstörungen oder Veränderungen in der Atemtätigkeit zur Folge. Beides kann zu pulmonalen Komplikationen führen [77], [20]. Nach operativen Eingriffen am Thorax sind pulmonale Komplikationen die am häufigsten auftretenden Komplikationen [78].

Eingriffe am Herzen können eine Sternotomie nach sich ziehen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass das Lungenvolumen sowie die Lungenfunktion nach einer Sternotomie deutlich reduziert sind [79], [19].

Chirurgische Patienten insgesamt haben außerdem ein höheres Risiko, eine nosokomiale Pneumonie zu entwickeln [65].

## C. Einleitung

Vorangegangene operative Eingriffe an Thorax, Herz oder Abdomen könnten aus den oben genannten Gründen einen negativen Einfluss auf das Weaning eines beatmeten Patienten haben. Einen Hinweis hierauf gibt eine Multicenter-Beobachtungsstudie von SCHEINHORN et al. zur Charakterisierung von Patienten mit prolongiertem Weaning, unter anderem bezüglich ihrer Vorerkrankungen. Die Autoren sehen einen möglichen Zusammenhang zwischen operativen Eingriffen an Thorax, Herz und Oberbauch und auftretenden Problemen, sowohl kurzfristiger als auch langfristiger Natur, im Weaningverlauf [33]. In der Literatur findet sich diese Frage darüber hinaus insgesamt jedoch nicht ausreichend geklärt. Daher nahmen wir diese Faktoren als mögliche Prädiktoren in unsere Untersuchung mit auf.

### **1.3.15 Exazerbierte COPD**

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD = chronic obstructive pulmonary disease) werden durch eine abnorme Entzündungsreaktion, meist mitverursacht durch Zigarettenrauch, ausgelöst [80]. Die COPD ist charakterisiert durch Husten mit Auswurf, Dyspnoe sowie eine Atemwegsobstruktion. Des Weiteren ist die Erkrankung mit zahlreichen prognoserelevanten Komorbiditäten assoziiert [81].

Laut einer Studie von Behrendt [17], in der insgesamt 61.223 Patienten untersucht wurden, die wegen akuter respiratorischer Insuffizienz stationär behandelt und über 24 Stunden invasiv beatmet werden mussten, ließ sich bei 39% der über 50-jährigen eine COPD feststellen.

Sowohl die Atemwegsobstruktion per se als auch die assoziierten Komorbiditäten legen einen Zusammenhang zwischen Weaningerfolg und COPD nahe. ESTEBAN et al. untersuchten in einer prospektiven Multicenter-Studie an 290 Patienten unter anderem die Weaningdauer in Bezug auf die zugrundeliegende Erkrankung und fanden heraus, dass Patienten mit einer exazerbierten COPD deutlich mehr Zeit für die Beatmungsentwöhnung benötigten (59% der Gesamtbeatmungszeit) als Patienten, die einen Herzinfarkt (19%) oder ein Polytrauma (26%) erlitten hatten [18]. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine exazerbierte COPD den Weaningverlauf negativ beeinflusst. SCHEINHORN et al. sehen in einer Multicenter-Beobachtungsstudie zur Charakterisierung von Patienten mit prolongiertem Weaning

## C. Einleitung

ebenfalls einen möglichen Zusammenhang zwischen prolongiertem Weaning und einer COPD in der Krankheitsvorgeschichte der betreffenden Patienten [33]. Die Studienlage ist bislang jedoch nicht einheitlich [81], daher nahmen wir diesen Faktor zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs als möglichen Prädiktor in unsere Untersuchung auf.

### **1.3.16 Pneumonie**

Eine Pneumonie ist bei beatmeten Patienten eine häufig auftretende Komplikation. Sie entsteht durch eine Besiedlung des unteren Respirationstraktes mit pathogenen Mikroorganismen, die im Vorfeld Oropharynx und/oder Magen besiedelt haben, mit der Atemluft eingeatmet wurden oder über den Blutstrom in die Lunge gelangt sind. Der bei beatmeten Patienten häufigste Besiedlungsmechanismus ist die Verlagerung von pathogenen Mikroorganismen aus Oropharynx oder Magen in den unteren Respirationstrakt [76].

In europäischen Krankenhäusern entwickeln 7,4% der Patienten, die länger als zwei Tage intensivmedizinisch behandelt werden, eine Pneumonie; davon sind 90,1% mit einer invasiven Beatmung assoziiert [12]. Entsprechend ist das Risiko intubierter und beatmeter Patienten, an einer Pneumonie zu erkranken, deutlich höher als das nicht intubierter Patienten. Die Länge der maschinellen Beatmung steht hierbei in direktem Zusammenhang mit der Häufigkeit einer Beatmungspneumonie (VAP). Pro Beatmungstag nimmt die Häufigkeit um etwa 1% zu. Die Mortalität der Beatmungspneumonie wird in der Literatur zwischen 25% und 50% angegeben [76]; eine Beatmungspneumonie steigert das Mortalitätsrisiko unabhängig von anderen Risikofaktoren um bis zu 30% [82].

Aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens bei intubierten und beatmeten Patienten sowie der hohen Mortalität nahmen wir die Pneumonie als möglichen Prädiktor in unsere Untersuchung mit auf.

### **1.3.17 Anämie/Transfusionspflichtige Anämie**

In der Literatur existieren Hinweise darauf, dass eine Anämie als häufige Komorbidität bei intensivmedizinisch behandelten Patienten [83] ein möglicher Risikofaktor für einen



## C. Einleitung

Extubationsmisserfolg ist [3]. Eine Anämie kann sich negativ auf die Hämodynamik auswirken, führt häufiger zu Blutungskomplikationen und hat einen negativen Einfluss auf den Weaningprozess [83]. Während der Beatmungsentwöhnung ist der Sauerstoffbedarf erhöht, der bei Vorliegen einer Anämie möglicherweise nicht adäquat gedeckt werden kann. Insgesamt scheint der Zusammenhang zwischen einer Anämie und dem Weaning-Outcome bzw. der Mortalität während der Weaning-Behandlung noch nicht ausreichend untersucht. Aus diesem Grund nahmen wir sie in unsere Untersuchung als möglichen Prädiktor mit auf. Zur weiteren Differenzierung untersuchten wir zusätzlich zwischen einer Anämie an sich und einer transfusionspflichtigen Anämie.

### **1.4 Problemstellung**

Während eine Reihe von Untersuchungen zu Prädiktoren für das Weaning-Outcome im Bereich der Beatmungsentwöhnung intensivmedizinisch behandelter Patienten existieren, ist die vorhandene Literatur zu Prädiktoren für prolongiertes Weaning spärlich. Da die Ätiologie des prolongierten Weanings oft multifaktoriell bedingt ist, ist es aufgrund der Komplexität des Weaningverlaufes sowie möglicher Einflussfaktoren sinnvoll, in die Prognose des Weanings nicht nur respiratorische, sondern auch nicht-respiratorische Faktoren mit indirekter Auswirkung auf den Weaningverlauf einzuschließen [84].

Es ist sowohl aus fachlichen als auch aus wirtschaftlichen Gründen sinnvoll, Patienten im prolongierten Weaning auf speziell auf Beatmung bzw. Beatmungsentwöhnung ausgerichteten Stationen zu behandeln [85]. Die Weaningdauer ist kürzer bei der Behandlung durch multiprofessionelle Teams, die auf die Weaningbehandlung spezialisiert sind [86]. Aus dieser zunehmend Verbreitung findenden Erkenntnis heraus sind in den letzten 20 Jahren in Deutschland auf Weaning spezialisierte, pneumologisch angebundene Zentren an Häusern unterschiedlicher Versorgungsstufen entstanden [9]. Da es lange Zeit weder einheitliche Standards hinsichtlich der Definition von Weaning und Weaningerfolg noch zur Vorgehensweise beim Weaning gab und dies die Qualitätskontrolle deutlich erschwerte, wurde 2009 durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie ein Kompetenznetzwerk gegründet, das unter anderem den Aufbau eines Patientenregisters und eine Zertifizierung

### C. Einleitung

von Weaningzentren ermöglicht ("WeanNet") [87].

Im Oktober 2005 wurde in der Universitätsmedizin Greifswald eine Weaning-Station eröffnet. Von 2006 bis 2008 sind auf dieser Station etwa 180 Patienten versorgt worden, die in die Gruppe der Patienten mit schwierigem und prolongiertem Weaning einzuordnen sind. Nach unserem Wissen existieren bislang kaum Untersuchungen zu einer breit angelegten Auswahl an Prädiktoren für das Weaning-Outcome sowie die Mortalität im Weaning-Verlauf an einer ausreichend großen Studienpopulation mit komplikationsreichen Verläufen sowie oft diversen Komorbiditäten.

## C. Einleitung

### **2. Zielsetzung und Fragestellung**

Folgende Fragestellungen wurden für diese Arbeit formuliert:

- I. Charakterisierung der Studienpopulation, also der von Januar 2006 bis Dezember 2008 auf der Weaning-Station der Universitätsmedizin Greifswald behandelten, in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Patienten.
- II. Gibt es Prädiktoren, anhand derer sich das Weaning-Outcome vorhersagen lässt, die in einem breiteren Zusammenhang mit dem Morbiditätsprofil der Patienten der Weaningstation stehen?
- III. Gibt es Prädiktoren, anhand derer sich die Mortalität während der Weaningbehandlung vorhersagen lässt, die in einem breiteren Zusammenhang mit dem Morbiditätsprofil der Patienten der Weaningstation stehen?

## **D Methodik**

Die oben erläuterte Fragestellung wird mit folgender Methodik bearbeitet:

### **1. Studienpopulation**

Zur Klärung der genannten Hypothesen wurde die Studienpopulation wie folgt festgelegt: Als Untersuchungszeitraum wurde Januar 2006 bis einschließlich Dezember 2008 festgelegt. Für alle Patienten, die in diesem Zeitraum auf der Weaning-Station behandelt wurden, wurden die zu untersuchenden Parameter erhoben. Hieraus ergab sich eine Ausgangspopulation von 168 Patienten. Entsprechend der nachfolgend beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden aus dieser Population 49 Patienten ausgeschlossen, so dass sich eine Netto-Studienpopulation von 119 Patienten ergab.

Für die Datenerhebung liegt ein Ethikvotum der Universität Greifswald vor.

#### **1.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten der Studienpopulation, die eine Beatmungsdauer von  $\geq 14$  Tagen sowie mehrfaches Weaning-Versagen aus der Vergangenheit aufwiesen, um eine ausreichend lange Beatmungs- und anschließende Weaningdauer gemäß der Definition des "prolongierten Weaning" der sechsten Konsensus-Konferenz Intensivmedizin in Budapest 2005 zu gewährleisten. Zusätzliches notwendiges Einschlusskriterium war ein dezidierter Weaning-Auftrag auf die Weaning-Station bei Aufnahme.

#### **1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden alle Patienten der Studienpopulation, auf die mindestens eines der oben genannten drei Kriterien (Mindestbeatmungsdauer 14 Tage, mehrfaches Weaning-Versagen in Anamnese, dezidierter Weaning-Auftrag) nicht zutraf.

Ausgeschlossen wurden außerdem alle Patienten, die sich vor dem Stichtag, dem 01. Januar 2006, bereits auf der Weaning-Station in Behandlung befanden, da wir jeweils vollständige

## D. Methodik

Behandlungszeiträume untersuchten.

### **2. Datenerhebung**

Die verwendeten Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte - dem klinischen Informationssystem ICM (Intermediate Care Manager) der Firma Dräger - in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Numbers '08 der Firma Apple) übertragen. Die für die weitere statistische Ausarbeitung benötigten Daten wurden dann in das Statistikprogramm SPSS in der Version 11.0.4 für Mac OS X der SPSS Inc. importiert, womit sämtliche weiteren Auswertungen durchgeführt wurden. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert.

Erhoben wurden neben dem Geschlecht und dem Lebensalter bei Aufnahme folgende Parameter:

#### **2.1 Entlassungsziel**

Als Entlassungsziele definierten wir folgende Ziele:

- I. Häuslichkeit
- II. Intensivpflege
- III. anderes Krankenhaus
- IV. Rehabilitation
- V. während der Weaning-Behandlung verstorben

#### **2.2 Medikation**

Untersucht wurden die Gabe von Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin sowie Dopamin) und die Gabe von systemischen Corticosteroiden. Die Gabe wurde als positiv gewertet, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung eine Gabe erfolgte. Eine Mindestanzahl an Gaben oder eine Mindestdosierung wurde nicht zur Voraussetzung gemacht.

## D. Methodik

### **2.3 Klinische Scores**

Erhoben wurden folgende klinische Scores: Charlson-Index, APACHE II-Score und SAPS II-Score. Für die Erhebung der Scores wurden die ersten verfügbaren 7.00-Uhr-Werte verwendet. Dies entspricht in der Regel den 7.00-Uhr-Werten am Tag nach der Aufnahme auf der Weaning-Station. Für die Ausfuhr gilt der 6.00-Uhr-Wert nach dem ersten vollständigen Tag (meist dann 6.00 Uhr am zweiten Tag nach Aufnahme). Die Körpertemperatur wurde mittels Blasendauerkatheter ermittelt. Die Berechnung der Scores erfolgte mittels der üblichen Tabellen.

### **2.4 Behandlungsdauer**

Als Behandlungsdauer definierten wir die Anzahl Tage, die ein Patient auf der Weaning-Station als stationär aufgenommener Patient verbrachte. Aufnahme- und Entlasstag wurden dabei als jeweils ein ganzer Tag gezählt.

### **2.5 Beatmungszeit**

Als Beatmungszeit definierten wir die Anzahl Tage, an denen ein Patient maschinell beatmet wurde, unabhängig von der Dauer der Beatmung am jeweils betrachteten Tag.

### **2.6 Dialysepflicht**

Dialysepflicht wurde als positiv gewertet, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung eine Hämodialyse erfolgte.

### **2.7 Pathogene multiresistente Mikroorganismen**

Als positiv gewertet wurde der Nachweis von MRSA oder ESBL während der Weaning-Behandlung.

## D. Methodik

### **2.8 Beatmungsrelevante Parameter**

Wir erhoben folgende Beatmungsparameter:  $F_iO_2$ , den Oxygenierungsindex ( $p_aO_2/F_iO_2$ ) sowie den PEEP. Erhoben wurden diese Parameter zum ersten verfügbaren 7.00-Uhr-Wert, also in der Regel um 7.00 Uhr am Tag nach der Aufnahme auf die Weaning-Station.

### **2.9 Zur Beatmung führende Erkrankung**

Die fünf häufigsten von uns erhobenen Ursachen, die zur ursprünglichen Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung führten (exazerbierte COPD, Pneumonie sowie postoperativer Zustand nach einer Herz-, Thorax- oder Abdominal-OP) sowie "sonstige" wurden erfasst.

### **2.10 Anämie**

Eine Anämie wurde auf der Grundlage des frühesten nach Aufnahme auf die Weaning-Station vorliegenden Hämoglobinwertes ermittelt. Gemäß des Laborkatalogs des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald wurden folgende Referenzbereiche übernommen:

- Männer über 12 Jahre bis ins Alter: 8,6 - 11,2 mmol/l
- Frauen über 12 Jahre bis ins Alter: 7,4 - 10,0 mmol/l

Eine Anämie wurde für unterhalb der entsprechenden Referenzbereiche liegende Hämoglobinwerte als positiv gewertet.

Entsprechend den aktuellen Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2011 [88] definierten wir die Indikation zur Transfusionspflicht für Patienten mit eingeschränkten Kompensationsmöglichkeiten und vorhandenen Risikofaktoren ab einem Hämoglobinwert von 5,0 mmol/l.

## D. Methodik

### 2.11 Statistische Auswertung

Nach deskriptiver Beschreibung wurden zunächst alle erhobenen Merkmale bivariat mittels  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstest auf einen Zusammenhang mit dem primären Endziel "Weaning-Versagen" bzw. Mortalität als weiterem Endziel untersucht. Für nominal skalierte Variablen mit Fallzahlen  $<5$  in der Vierfeldertafel wurde statt des  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstests der Fisher's Exact Test verwendet. Diejenigen Merkmale, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem Weaning-Versagen bzw. einer erhöhten Mortalität aufwiesen, wurden mittels binär-logistischer Regressionsanalyse weiter untersucht. Alle anderen Merkmale wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die abhängigen Variablen "Geschlecht" und "Lebensalter bei Aufnahme" wurden in alle Regressionsanalysen mit aufgenommen.

Eine statistische Signifikanz wurde jeweils für  $p < 0,05$  angenommen. In den Regressionsanalysen wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant eingestuft, wenn das Konfidenzintervall 95% den Wert 1 nicht mit einschloss.

### 3. Definition der abhängigen und unabhängigen Variablen

Im Folgenden werden die abhängigen und unabhängigen Variablen sowie sonstige untersuchte Parameter definiert.

Als abhängige Variablen wurden ein Weaning-Versagen sowie das Versterben während der Weaning-Behandlung festgelegt. Als Weaning-Erfolg definierten wir eine Entlassung aus dem Krankenhaus ohne maschinelle Beatmung, mit nichtinvasiver Beatmung oder mit invasiver Beatmung  $<12$  Stunden pro Tag. Unter einem Weaning-Versagen verstehen wir sämtliche sonstige Entlassungsarten, also Entlassung mit invasiver Beatmung  $\geq 12$  Stunden pro Tag, das Verlegen in ein anderes Krankenhaus unter ständiger invasiver Beatmung sowie ein Versterben während der Behandlung auf der Weaning-Station.

Als unabhängige Variablen legten wir folgende Parameter fest: Lebensalter bei Aufnahme, Geschlecht, Liegedauer auf der Weaning-Station, Anzahl der Beatmungstage während der



#### D. Methodik

Weaning-Behandlung, Dialysepflicht während der Weaning-Behandlung, Katecholamingabe während der Weaning-Behandlung, die Gabe von systemischen Glukokortikoiden während der Weaning-Behandlung, APACHE II-Score, SAPS II-Score, Charlson-Index, Besiedlung mit MRSA oder ESBL, FiO<sub>2</sub>, PEEP, Oxygenierungsindex, zur Beatmung führende Vorerkrankung (Z.n. OP an Herz, Thorax, Abdomen, exazerbierte COPD, Pneumonie), Anämie sowie transfusionspflichtige Anämie während der Weaning-Behandlung.

## E Ergebnisse

### 1. Charakterisierung der Studienpopulation

In die Studie wurden 119 Patienten eingeschlossen. Von diesen konnten im Erhebungszeitraum 73 Patienten (61,3%) erfolgreich von der maschinellen Beatmung entwöhnt werden. 35 Patienten verstarben während der Behandlung (30,3%).

Neunundzwanzig Patienten (24,4%) konnten in die Häuslichkeit entlassen werden, 45 Patienten (37,8%) wurden in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen. 3 Patienten benötigten im Anschluss an die Entlassung Intensivpflege (2,5%). 7 Patienten wurden in eine andere Klinik verlegt (5,4%).

23 der behandelten Patienten kamen nicht aus Mecklenburg-Vorpommern. Die am häufigsten vertretenen anderen Bundesländer waren Brandenburg mit 8 Patienten, Niedersachsen mit 6 und Berlin mit 4 Patienten.

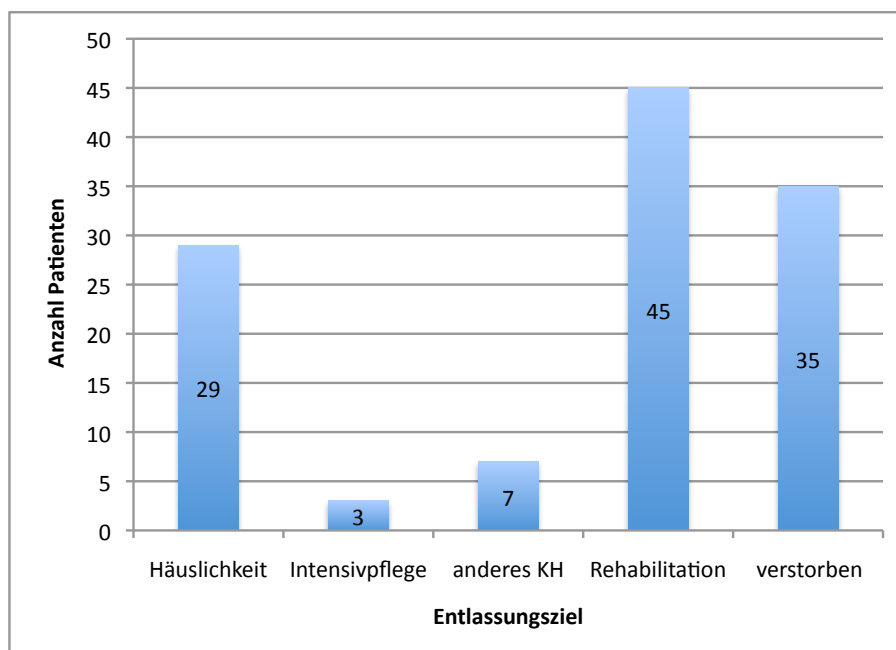


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Patienten (absolut), die in die angegebenen Einrichtungen oder in die Häuslichkeit entlassen wurden bzw. während der Behandlung verstarben. KH = Krankenhaus.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der untersuchten

## E. Ergebnisse

unabhängigen nominalen und kategorialen Variablen:

### Häufigkeiten und Geschlechterverteilung der untersuchten qualitativen Merkmale

	<b>gesamt</b>	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
<b>Geschlecht</b>	119	77 (65%)	42 (35%)
<b>Vorerkrankung:</b>			
<i>post-OP Herz</i>	27 (22,7%)	17 (22,1%)	10 (23,8%)
<i>post-OP Thorax</i>	4 (3,4%)	3 (3,9%)	1 (2,4%)
<i>post-OP Abdomen</i>	7 (5,9%)	5 (6,5%)	2 (4,8%)
<i>exazerbierte COPD</i>	19 (16,0%)	13 (16,9%)	6 (14,3%)
<i>Pneumonie</i>	20 (16,8%)	11 (14,3%)	9 (21,4%)
<i>sonstige</i>	42 (35%)	28 (36,4%)	14 (33,3%)
<b>Gabe von systemischen Kortikoiden</b>	58 (48,7%)	38 (49,4%)	20 (47,6%)
<b>Katecholaminpflicht</b>	61 (51,3%)	44 (57,1%)	17 (40,5%)
<b>Dialysepflicht</b>	35 (29,4%)	25 (32,5%)	10 (23,8%)
<b>MRSA</b>	34 (28,6%)	22 (28,6%)	12 (28,6%)
<b>ESBL</b>	18 (15,1%)	11 (14,3%)	7 (16,7%)
<b>Anämie</b>	111 (93,3%)	74 (96,1%)	37 (88,1%)

Tab. 1: Häufigkeiten (absolut und prozentual bezogen auf N gesamt) und Geschlechterverteilung der unabhängigen Variablen Geschlecht, Vorerkrankung, syst. Kortikoide, Dialysepflicht, Katecholaminpflicht, Anämie. Prozentuale Anteile männlich bzw. weiblich bezogen auf N männlich bzw. N weiblich. N gesamt = 119, N männlich = 77, N weiblich = 42

## 2. Bivariate Statistik

In den folgenden Tabellen werden die üblichen deskriptiv-statistischen Merkmale dargestellt, unterteilt nach Merkmalen für nominal skalierte und für mindestens ordinal skalierte zu untersuchende Prädiktoren. Für jeden Prädiktor, der nominal skaliert ist, wird angegeben, wie viele Patienten bei Vorliegen (z.B. bestehende Dialysepflicht) ein Weaning-Versagen erlitten bzw. verstarben, und bei wie vielen Patienten es trotz Nicht-Vorliegens des jeweiligen Prädiktors zu einem Weaning-Versagen oder Versterben kam.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Weaning-Outcome ergab sich in der bivariaten Analyse für die Prädiktoren Katecholamingabe, Dialysepflicht sowie die Anzahl der Beatmungstage.

## E. Ergebnisse

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität ergab sich in der bivariaten Analyse für die Prädiktoren Katecholamingabe, Dialysepflicht, eine exazerbierte COPD als beatmungsauslösender Erkrankung, der Anzahl der Beatmungstage sowie dem APACHE II -Score, dem SAPS II-Score und dem Charlson-Index.

### 2.1 Einfluss auf das Weaning-Outcome

#### Wichtige deskriptiv-statistische Merkmale nominal skaliertter Prädiktoren in Abhängigkeit vom Weaning-Outcome

	Häufigkeit N	N Weaning-Versagen mit Prädiktoreinfluss	N Weaning-Versagen ohne Prädiktoreinfluss	X <sup>2</sup> -Prüfgröße	p-Wert
<b>Geschlecht</b>				1,624	0,203
männlich	77 (65%)	33	13	---	---
weiblich	42 (35%)	13	33	---	---
<b>Medikation</b>					
Katecholamine	61 (51,3%)	36	10	21,881	<0,001
Kortikosteroide	58 (48,7%)	26	20	1,818	0,178
<b>Dialysepflicht</b>	35 (29,45)	21	25	9,526	0,002
<b>pathogene Mikroorganismen</b>					
MRSA	34 (28,6%)	12	34	0,227	0,634
ESBL	18 (15,1%)	7	39	0,000	0,982
<b>Erkrankungen</b>					
post-OP Herz	27 (22,7%)	12	---	0,494	0,482

## E. Ergebnisse

post-OP Thorax	4 (3,4%)	0	---	---	0,158
post-OP Abdomen	7 (5,9%)	2	---	0,319	0,527
exazerbierte COPD	19 (16,0%)	5	---	1,452	0,228
Pneumonie	20 (16,8%)	6	---	0,760	0,383
<b>transfusionspflichtige Anämie</b>	8 (6,72%)	4	42	---	0,709

Tab. 2: Darstellung wichtiger statistischer Deskriptiva der nomina skalierten Prädiktoren in Abhängigkeit vom Weaning-Outcome sowie Untersuchung eines statistisch signifikanten Zusammenhangs mittels Chi-Quadrat-Test

### Wichtige deskriptiv-statistische Merkmale mindestens ordinal skalierten Prädiktoren in Abhängigkeit vom Weaning-Outcome

	Weaning-Versagen			kein Weaning-Versagen		
	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
<b>Alter bei Aufnahme</b>	65	73	77	63	69	76
<b>Klinische Scores</b>						
APACHE II	28	31	36	26	30	33
SAPS II	28	31	41	27	30	35
Charlson- Index	3,0	4,0	6,0	3,0	4,0	5,0
<b>Behandlungstage</b>	34	61	85	35	45	70
<b>Beatmungstage</b>	34	34	84	24	34	50
<b>Beatmungsparameter</b>						
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	0,30	0,35	0,45	0,30	0,35	0,39
PEEP	7	8	10	7	8	10

## E. Ergebnisse

Oxygenierungsindex	209	276	327	233	275	330
--------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tab. 3: Darstellung wichtiger statistischer Deskriptiva der mindestens ordinal skalierten Prädiktoren in Abhängigkeit vom Weaning-Outcome. SD=Standardabweichung

### Untersuchung eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen den angegebenen Prädiktoren und dem Weaning-Outcome

	X <sup>2</sup> -Prüfgröße	p-Wert
Alter bei Aufnahme	0,384	0,535
APACHE II-Score	3,308	0,069
SAPS II-Score	3,175	0,075
Charlson-Index	1,755	0,185
Behandlungstage	1,891	0,169
Beatmungstage	10,296	0,001
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	0,836	0,361
PEEP	0,491	0,483
Oxygenierungsindex	0,795	0,373

Tab. 4: Ergebnis der Überprüfung eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen den angegebenen Prädiktoren und dem Weaning-Outcome

## 2.2 Einfluss auf die Mortalität

### Wichtige deskriptiv-statistische Merkmale nominal skalierten Prädiktoren in Abhängigkeit von der Mortalität

	Häufigkeit N	N verstorben mit Prädiktoreinfluss	N verstorben ohne Prädiktoreinfluss	X <sup>2</sup> - Prüfgröße	p-Wert
<b>Geschlecht</b>				1,993	0,158
männlich	77 (65%)	26	9	---	---
weiblich	42 (35%)	9	26	---	---
<b>Medikation</b>					

### E. Ergebnisse

Katecholamine	61 (51,3%)	29	6	19,813	<0,001
Kortikosteroide	58 (48,7%)	18	17	0,144	0,705
<b>Dialysepflicht</b>	35 (29,45)	19	16	14,777	<0,001
<b>pathogene Mikroorganismen</b>					
MRSA	34 (28,6%)	8	27	0,793	0,373
ESBL	18 (15,1%)	6	29	0,157	0,692
<b>Erkrankungen</b>					
post-OP Herz	27 (22,7%)	11	---	2,159	0,142
post-OP Thorax	4 (3,4%)	0	---	---	0,319
post-OP Abdomen	7 (5,9%)	2	---	0,003	0,960
exazerbierte COPD	19 (16,0%)	2	---	3,884	0,049
Pneumonie	20 (16,8%)	6	---	0,004	0,950
<b>transfusionspflichtige Anämie</b>	8 (6,72%)	1	34	---	0,434

Tab. 5: Darstellung wichtiger statistischer Deskriptiva untersuchten nominal skalierten Prädiktoren in Abhängigkeit von der Mortalität sowie Untersuchung eines statistisch signifikanten Zusammenhangs mittels Chi-Quadrat-Test

### **Wichtige deskriptiv-statistische Merkmale mindestens ordinal skalierten Prädiktoren in Abhängigkeit von der Mortalität**

	Weaning-Versagen			kein Weaning-Versagen		
	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile	25. Perzentile	50. Perzentile	75. Perzentile
<b>Alter bei Aufnahme</b>	68	73	77	62	69	75

## E. Ergebnisse

<b>Klinische Scores</b>							
II	APACHE	30	34	38	26	29	33
	SAPS II	32	35	47	27	31	36
	Charlson-Index	3,3	5,0	6,8	2,0	4,0	5,0
	<b>Behandlungstage</b>	32	57	88	36	48	71
	<b>Beatmungstage</b>	32	57	87	24	42	64
<b>Beatmungsparameter</b>							
	F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	0,30	0,36	0,45	0,30	0,35	0,40
	PEEP	7	8	10	7	8	10
	Oxygenierungsindex	209	251	302	233	277	330

Tab. 6: Darstellung wichtiger statistischer Deskriptiva untersuchten mindestens ordinal skalierten Prädiktoren in Abhängigkeit von der Mortalität. SD=Standardabweichung

### **Untersuchung eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen den angegebenen Prädiktoren und der Mortalität**

	X <sup>2</sup> -Prüfgröße	p-Wert
Alter bei Aufnahme	3,700	0,054
APACHE II-Score	11,669	0,001
SAPS II-Score	7,820	0,005
Charlson-Index	6,436	0,011
Behandlungstage	0,307	0,580
Beatmungstage	4,732	0,030
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	1,903	0,168
PEEP	0,035	0,851
Oxygenierungsindex	2,578	0,108

Tab. 7: Ergebnis der Überprüfung eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen den angegebenen Prädiktoren und der Mortalität



## E. Ergebnisse

### 3. Ergebnisse der binär-logistischen Regressionsanalysen

#### 3.1 Ergebnisse der Überprüfung auf unabhängige Prädiktoren für einen Weaning-Versagen

Es ergaben sich in der durchgeführten binär-logistischen Regressionsanalyse folgende statistisch signifikante Prädiktoren für ein Weaning-Versagen während der Weaning-Behandlung:

##### Statistisch signifikante untersuchte Prädiktoren für Weaning-Versagen

	OR	95% CI für OR	p-Wert
Dialysepflicht	2,841	1,133 - 7,122	0,026
Katecholamine	4,599	1,775 - 11,913	0,002

Tab. 8: Statistisch signifikante Prädiktoren in der Regressionsanalyse (abhängige Variable: Weaning-Versagen, unabhängige Variablen: Katecholamingabe, Beatmungsdauer in Tagen, Dialysepflicht während Behandlung, Alter bei Aufnahme und Geschlecht)

In der Regressionsanalyse als nicht statistisch signifikant zeigte sich der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Beatmungstage und einem Weaning-Versagen:

##### Nicht statistisch signifikante untersuchte Prädiktoren für Weaning-Versagen

	OR	95% CI für OR	p-Wert
Beatmungstage	1,013	0,995 - 1,031	0,150
Alter bei Aufnahme	0,994	0,956 - 1,034	0,772
Geschlecht	1,405	0,545 - 3,620	0,481

Tab. 9: Statistisch nicht signifikante Prädiktoren in der Regressionsanalyse (abhängige Variable: Weaning-Versagen, unabhängige Variablen: Katecholamingabe, Beatmungsdauer in Tagen, Dialysepflicht während Behandlung, Alter bei Aufnahme und Geschlecht)

#### 3.2 Ergebnisse der Überprüfung auf unabhängige Prädiktoren für erhöhte Mortalität

Es ergaben sich in der durchgeführten binär-logistischen Regressionsanalyse folgende statistisch signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität während der Weaning-Behandlung:

## E. Ergebnisse

### Statistisch signifikante untersuchte Prädiktoren für erhöhte Mortalität

	OR	95% CI für OR	p-Wert
Katecholamine	7,429	2,041 - 27,035	0,002

Tab. 10: Statistisch signifikante Prädiktoren in der Regressionsanalyse (abhängige Variable: Mortalität, unabhängige Variablen: Katecholamingabe, Dialysepflicht während Behandlung, exazerbierte COPD als Beatmungsgrund, Charlson-Index, APACHE II, SAPS II, Alter bei Aufnahme und Geschlecht)

In der Regressionsanalyse als nicht statistisch signifikant zeigte sich der Zusammenhang zwischen einer Dialysepflicht während der Behandlung, einer exazerbierten COPD als Beatmungsgrund, dem Charlson-Index, dem APACHE II Score sowie dem SAPS II-Score und einer erhöhten Mortalität:

### Nicht signifikante untersuchte Prädiktoren für erhöhte Mortalität

	OR	95% CI für OR	p-Wert
Dialysepflicht	2,439	0,624 - 9,527	0,200
exazerbierte COPD	0,498	0,089 - 2,795	0,429
Charlson-Index	1,114	0,861 - 1,443	0,411
APACHE II Score	1,056	0,952 - 1,172	0,305
SAPS II-Score	1,033	0,948 - 1,125	0,462

Tab. 11: Statistisch nicht signifikante Prädiktoren in der Regressionsanalyse (abhängige Variable: Mortalität, unabhängige Variablen: Katecholamingabe, Dialysepflicht während Behandlung, exazerbierte COPD als Beatmungsgrund, Charlson-Index, APACHE II, SAPS II, Alter bei Aufnahme und Geschlecht)

## F Diskussion

In der vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl Katecholamin- als auch Dialysepflicht während der Weaning-Behandlung unabhängige Prädiktoren für ein Weaning-Versagen darstellen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Katecholaminpflicht mit einer erhöhten Mortalität während der Weaning-Behandlung assoziiert ist.

Patienten, die während der Weaningbehandlung katecholaminpflichtig sind, unterliegen einem 4,6fach erhöhten Risiko, nicht erfolgreich von der Beatmung entwöhnt zu werden (CI 1,775 - 11,913,  $p = 0,002$ ). Noch deutlicher wird der Einfluss einer Katecholaminpflicht auf die Mortalität während der Weaningbehandlung. Hier steigt das Risiko, während der Weaning-Behandlung zu versterben, um das 7,4fache (CI 2,041 - 27,035,  $p = 0,002$ ).

Eine Dialysepflichtigkeit während der Weaningbehandlung führt mit einem 2,8fach erhöhten Risiko zu einem Weaning-Versagen gegenüber Patienten ohne Dialysepflicht (CI 1,133 - 7,122,  $p = 0,026$ ).

Darüber hinaus wiesen wir nach, dass die Anzahl der Beatmungstage nicht statistisch signifikant mit einem Weaning-Versagen in Zusammenhang steht.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine Dialysepflicht während der Behandlung, eine exazerbierte COPD als Beatmungsgrund, der Charlson-Index, der APACHE II-Score sowie der SAPS II-Score nicht statistisch signifikant mit einer erhöhten Mortalität zusammenhängen.

73 der in diese Untersuchung eingeschlossenen 119 Patienten konnten erfolgreich von der maschinellen Beatmung entwöhnt werden (61,3%). Dies entspricht in etwa der von BOLES et al. in ihrem Statement zur 6. Internationalen Consensus Conference über Entwöhnung von der maschinellen Beatmung Erfolgsrate von 68,8% [8], [9]. Andere Untersuchungen, wie z.B. eine Studie mit über 1.000 eingeschlossenen Patienten von SCHEINHORN et al. ergaben ein geringeres Weaning-Versagen, in der genannten Studie z.B. von 15,6% [89]. Dieser

## F. Diskussion

Unterschied ergibt sich zumeist daraus, dass in diesen Studien schwer kranke Patienten nicht zur Weaning-Behandlung aufgenommen werden. 35 Patienten verstarben während der Weaningbehandlung (29,4% von N = 119). In der Literatur finden sich in Studien zur Beatmungsentwöhnung langzeitbeatmeter Patienten ähnliche Zahlen [6], [89].

Im Gegensatz zu anderen Studien [90], die ein in etwa ausgewogenes Geschlechterverhältnis in der zu entwöhnenden Patientenpopulation zeigen konnten, ergab sich in unserer Untersuchung ein etwa 2:3 zum männlichen Geschlecht hin verschobenes Verhältnis. Eine Übersichtsarbeit von SCHÖNHOFER et al. ergab ein ähnliches Bild wie in unserer Untersuchung [9]. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Weaning-Outcome oder die Mortalität während der Weaning-Behandlung ergab sich hieraus in unserer Untersuchung jedoch nicht.

Das Lebensalter der aufgenommenen Patienten ähnelt mit 68,2 Jahren dem mittleren Lebensalter bei Aufnahme in andere Weaning-Zentren in Deutschland mit 66,0 Jahren [9].

Die in unserer Untersuchung nachgewiesenen genannten Erfolgszahlen hinsichtlich Weaning-Outcome und Mortalität ähneln den in der Literatur befindlichen Zahlen in Studien mit ähnlichen Voraussetzungen. Man kann also davon ausgehen, dass in anderen Weaning-Zentren ähnlich viele Patienten erfolgreich von der Beatmung entwöhnt werden bzw. während des Weanings versterben. Wie bereits an anderen Stellen in unserer Untersuchung erwähnt, ergeben sich für die Weaning-Behandlung an der Universitätsmedizin Greifswald jedoch einige Besonderheiten.

So beträgt die mittlere Beatmungszeit im Untersuchungszeitraum 49,23 Tage. In einer dreijährigen Studie von SCHÖNHOFER et al. konnten 65% der Patienten im Mittel nach 7,5 Tagen entwöhnt werden [6]. SCHEINHORN et al. zeigten in ihrer Studie über den Weaning-Verlauf an über 1.000 Patienten über einen Zeitraum von 8 Jahren einen Beatmungszeitraum von 32 Tagen im Median im Vergleich zu 42 Tagen im Median in unserer Untersuchung [89]. Selbst wenn man in Betracht zieht, dass Patienten, die unter 14 Tagen beatmet wurden, nicht in unsere Untersuchung aufgenommen wurden, um tatsächlich nur das prolongierte Weaning abzubilden, liegen die Beatmungszeiten unserer Patienten deutlich oberhalb der sonst in der

## F. Diskussion

Literatur üblichen Beatmungsdauer bis zum erfolgreichen Weaning – bei vergleichbaren Erfolgsraten.

Auch mit Blick auf die untersuchten Morbiditäts-Scores APACHE II und SAPS II sowie eine Dialysepflicht zeigt sich, wie auch in der Beatmungsdauer bis zur Entwöhnung, dass die Weaning-Station der Universitätsmedizin Greifswald als End- und Maximalversorger fungiert und damit in der Hauptsache für schwer kranke Patienten zuständig ist und diese weitestgehend ohne Ausschlusskriterien zur Weaning-Behandlung aufnimmt.

OEHMICHEN et al. wiesen in einem Weaning-Zentrum einen mittleren APACHE II-Score von 19 Punkten nach [91]. In einer Untersuchung von EPSTEIN et al. zeigte sich ein mittlerer APACHE II-Score bei Aufnahme zur Weaning-Behandlung von 17 Punkten [46]. In unserer Untersuchung lag der APACHE II-Score im Mittel bei 30,62 Punkten (32,07 bei Patienten mit Weaning-Versagen und 34,00 bei verstorbenen Patienten) und damit deutlich höher. Hieraus lässt sich ein direkter Rückschluss auf eine deutlich höheren Erkrankungs-Schweregrad ziehen.

In einer Studie mit Darstellung der Weaning-Behandlung in einem spezialisierten Regionalzentrum von SCHEINHORN et al. wurden 5,6% dialysepflichtige Patienten aufgenommen [90]. In einem deutschen Weaning-Zentrum mit dem Schwerpunkt neurologischer Erkrankungen liegt der Anteil bei Aufnahme dialysepflichtiger Patienten mit 13,7% bereits deutlich höher [91]. In unserer Untersuchung waren es mit 22,7% nahezu doppelt so viele bereits bei Aufnahme dialysepflichtiger Patienten sowie insgesamt 29,4% während der Weaning-Behandlung dialysepflichtiger Patienten.

Häufig werden dialyse- oder katecholaminpflichtige Patienten von einer Aufnahme auf eine spezialisierte Weaning-Station ausgeschlossen [92], [50], [51], [52]. Möglicherweise kommt es dadurch in Ermangelung alternativer Versorgungszentren zu einer Häufung dialysepflichtiger Patienten auf unserer Weaning-Station. Denkbar ist jedoch auch, dass sich hier das eigentliche Spektrum zu versorgender Weaning-Patienten darstellt und andernorts dialysepflichtige oder anderweitig schwer kranke Patienten nicht, oder zumindest nicht auf einer spezialisierten Station, von der maschinellen Beatmung entwöhnt werden. Dies stellt jedoch andere Anforderungen an die Patientenversorgung als die Weaning-Behandlung auf Stationen mit Selektionsmöglichkeit. Zum einen muss die Weaning-Behandlung an sich

## F. Diskussion

angepasst werden (Weaningprotokolle, komplementärtherapeutische Behandlung wie Physiotherapie etc.), zum anderen sind aber auch andere Komplikationsraten sowie andere ökonomische Aspekte alleine wegen der zu erwartenden längeren Beatmungs- und Liegezeiten zu erwarten.

Ein weiteres Ziel unserer Untersuchung war daher die Qualitätskontrolle der Weaning-Station der Universitätsmedizin Greifswald hinsichtlich der Vergleichbarkeit des Weaning-Outcomes bzw. der Mortalität. Trotz der hohen Anzahl schwer kranker Patienten wurden mit anderen Weaning-Zentren mit mehr Ausschlusskriterien bzgl. der Vorerkrankungen der zu versorgenden Patienten vergleichbare Weaning-Erfolgsquoten bzw. eine vergleichbare Mortalität erreicht. Die Qualität der Arbeit der Weaning-Station ist also insbesondere mit Blick auf die Diversität der unmittelbar zur Beatmung führenden Erkrankung (chirurgisch, internistisch und neurologisch) als auch auf die diversen Komorbiditäten der Patienten mit zum Teil erheblichem Schweregrad als sehr ermutigend einzuschätzen.

### **1. Katecholaminpflicht als negativer Prädiktor für einen Weaning-Erfolg und Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität**

Die direkte Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen einer systemischen Katecholamingabe und dem Weaning-Outcome bzw. der Mortalität während der Weaning-Behandlung findet sich in der Literatur bislang nur selten. Eine ausreichende hämodynamische Stabilität ohne Katecholaminpflicht wird für eine Weaning-Behandlung häufig vorausgesetzt [92], [50]. TROUILLET et al. untersuchten in ihrer Studie zum Weaning-Outcome bei Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff, die länger als drei Tage beatmet werden mussten, verschiedene mögliche Prädiktoren [57]. Unter anderem wurde auch das Weaning-Outcome bei Fehlen einer Notwendigkeit für die Gabe positiv inotroper Medikamente (Adrenalin/Noradrenalin) untersucht. Patienten, die an Tag 3 der Beatmungsentwöhnung keine positiv inotropen Medikamente (Adrenalin oder Noradrenalin) erhielten, hatten ein geringeres Risiko (OR 2,84), an Tag 10 nicht erfolgreich von der maschinellen Beatmung entwöhnt worden zu sein.

## F. Diskussion

Das Auftreten einer Sepsis ist eine häufige Komplikation auf Intensivstationen. Gemäß dem ACCP/SCCM Consensus Conference Statement von 1992 [93] und der revidierten Fassung der International Sepsis Definition Conference von 2001 [94] definiert sich eine Sepsis aus einer systemischen Entzündungsreaktion (diagnostiziert mittels festgelegter Kriterien bzgl. laborchemischer Entzündungsparameter, Hämodynamik, Organfunktion und Gewebedurchblutung) sowie dem gleichzeitigen Vorhandensein einer Infektion, die als ursächlich für die systemische Entzündungsreaktion angesehen werden kann. Kommt es zu Organversagen, handelt es sich definitionsgemäß um eine schwere Sepsis; bei einem septischen Schock tritt zusätzlich eine nicht durch Volumensubstitution revidierbare Hypotension hinzu [94].

Die häufigsten zu einer Sepsis führenden Infektionserkrankungen sind Endokarditiden, Pneumonien, katheter-assoziierte Infektionen, intraabdominelle Infektionen (z.B. Peritonitis), Infektionen der harnproduzierenden/-ableitenden Organe und Wundinfektionen [95]. Von diesen ist die häufigste Ursache für eine schwere Sepsis sowohl in den USA als auch in Europa die Pneumonie mit jeweils ca. 45% aller schweren Sepsisfälle [96]. In Deutschland konnte im Rahmen einer epidemiologischen Beobachtungsstudie des Kompetenznetzwerks Sepsis in Deutschland (SepNet) die Prävalenz der Sepsis mit 12,4%, der schweren Sepsis und des septischen Schocks mit 11,0 % nachgewiesen werden [97]. Die Krankenhausmortalität lag bei 55% bezogen auf Fälle schwerer Sepsis sowie des septischen Schocks. Diese Zahlen zeigen, dass es sich bei einer Sepsis weiterhin um eine schwere Erkrankung mit ernstzunehmenden Komplikationen handelt.

Im Rahmen des septischen Schocks ist die Gabe von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung eines für die Organperfusion ausreichenden systolischen Blutdrucks häufig notwendig [98]. In unserer Untersuchung wurde zwar der Grund für die jeweilige Katecholamingabe nicht erhoben. Jedoch ist aufgrund der Häufigkeit von Infektionen auf einer Station mit Beatmungsplätzen, wie einer Intensiv- oder auch einer Weaningstation, davon auszugehen, dass ein Großteil der innerhalb dieser Untersuchung erhobenen Katecholamingaben zur Kreislaufstabilisierung bei septischem Schock erfolgte. Daher lässt sich die Gabe von Katecholaminen hier auch als Surrogatmarker für Infektionen mit systemischen

## F. Diskussion

Auswirkungen werten. Da die Katecholamingabe, wie wir nachweisen konnten, sowohl das Weaning-Outcome als auch die Mortalität während der Weaning-Behandlung deutlich beeinflusst, ist davon auszugehen, dass derartige Infektionen einen ähnlichen Einfluss auf Weaning-Outcome und Mortalität haben. Die von uns untersuchten, zur Beatmung führenden Erkrankungen als mögliche Prädiktoren für das Weaning-Outcome bzw. die Mortalität während der Weaning-Behandlung beinhalten unter anderem die Pneumonie. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich in der Regressionsanalyse hier zwar nicht nachweisen. Jedoch wurde hier das Vorliegen einer Pneumonie im Allgemeinen erhoben, auch solche, die nicht zu einer Sepsis führten. Daher steht dieses Ergebnis nicht im Widerspruch zu einem wahrscheinlichen Einfluss von einer Sepsis induzierende Infektion auf das Weaning-Outcome oder die Mortalität während der Weaning-Behandlung. Die weitere Untersuchung dieser Fragestellung könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Zusätzlich stellt die Weaningbehandlung an sich bereits eine Belastung für das Herz-Kreislauf-System dar. Durch eine maschinelle Beatmung, insbesondere in Verbindung mit PEEP [99], werden Veränderungen des intrathorakalen Drucks hervorgerufen, die in der Folge die kardiale Auswurfleistung [100], [99], die kardiale Vorlast sowie die linksventrikuläre Nachlast verringern [101]. Auch eine linksventrikuläre Dysfunktion wurde beschrieben [102], [103]. LUECKE et al. benannten in ihrer Übersichtsarbeit vier primär beeinflusste Komponenten des kardiozirkulatorischen Systems: den systemischen venösen Rückstrom, die rechtsventrikuläre Auswurfleistung, die linksventrikuläre Füllung sowie die linksventrikuläre Auswurfleistung [104]. Die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung führt demzufolge erneut zu Veränderungen in den intrathorakalen Druckverhältnissen, die eine erneute Adaptation des Körpers und dafür eine adäquate Leistungsfähigkeit des Herzens erfordern [105]. Durch die erhöhte Belastung, der ein menschlicher Organismus während einer Beatmungsentwöhnung ausgesetzt ist, können zudem möglicherweise vorhandene strukturelle oder funktionelle kardiale Defizite demaskiert werden, die unter normalen Umständen nicht aufgefallen wären, und die während des Weanings zu einer kardiovaskulären Dekompensation und damit zu einem Weaning-Versagen führen können [105]. Auch gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass die diastolische Herzinsuffizienz,



## F. Diskussion

und hier insbesondere die eingeschränkte Relaxation des linken Ventrikels, einen signifikanten negativen Einfluss auf das Weaning-Outcome hat [106].

Mehrere Autoren beschreiben eine kardiovaskuläre Dysfunktion als Auslöser für Weaning-Versagen bzw. für eine Reintubationsnotwendigkeit nach Extubationsversuchen [107], [108], [109]. Zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hämodynamik wird bei kardiovaskulärer Dekompensation während des Weanings die Gabe von Katecholaminen notwendig. CLOCHESY et al. beschreiben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von Medikamenten zur Behandlung eines Herzversagens und der Dauer der Beatmungsentwöhnung [103]. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass die Gabe von Dopamin einer vorzeitigen Zwerchfeller müdung und damit einem Weaning-Versagen vorbeugt [110]. Dies wurde jedoch bislang lediglich indirekt im Tierversuch nachgewiesen.

Unsere Untersuchung ergab, dass insgesamt 31% der im Beobachtungszeitraum behandelten Patienten verstarben. Dies steht im Einklang mit der Mortalitätsrate verschiedener Untersuchungen zur Beatmungsentwöhnung, die sich zumeist zwischen 27,6% - 40% bewegt [6], [111], [18], [112], [113], [34].

Das kardiovaskuläre System wird durch die maschinelle Beatmung bzw. die Entwöhnung hiervon in vielerlei Hinsicht beeinflusst und nimmt hierdurch auch selbst signifikant Einfluss auf die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung. Entsprechend ist die Funktion des kardiovaskulären Systems in der laufenden Entwöhnung und mittelbar dadurch auch die Gabe von Katecholaminen als Indikator für den Unterstützungsbedarf in der prognostischen Bedeutung für die Beatmungsentwöhnung zu bewerten. Wenn Patienten in der Beatmungsentwöhnung keine Katecholamine benötigen, ist die Leistung des kardiovaskulären Systems ausreichend, um die Belastungen, die im Weaning oder durch systemische Infektionskomplikationen für das Herz-Kreislauf-System auftreten, kompensieren zu können. Insofern lässt sich dadurch erklären, warum Patienten, die während der Beatmungsentwöhnung katecholaminpflichtig werden, ein deutlich erhöhtes Risiko (OR 2,508; 95% CI 1,107 - 5,681) haben, ein Weaning-Versagen zu erleiden.

## 2. Dialysepflicht als negativer Prädiktor für einen Weaning-Erfolg

TROUILLET et al. untersuchten in ihrer Studie zum Weaning-Outcome kardiochirurgischer Patienten unter anderem die Urinausscheidung als möglichen Prädiktor [57] und konnten zeigen, dass Patienten mit einer Urinausscheidung  $\geq 500$  ml/24 h ein deutlich geringeres Risiko haben, ein Weaning-Versagen zu erleiden (OR 16,47). CHAO et al. kamen in ihrer Untersuchung zur Weaning-Prognose und zur Mortalität dialysepflichtiger Patienten zu einem ähnlichen Ergebnis: Sie stellten fest, dass Patienten, die dialysepflichtig waren bzw. einen Serumkreatininwert von  $\geq 2,5$  mg/dl aufwiesen, eine deutlich schlechtere Prognose hinsichtlich sowohl des Weaning-Outcomes und der Kurzzeitüberlebensrate als auch der Langzeitüberlebensrate haben [53]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen KAO et al. in ihrer Untersuchung von prolongiert beatmeten Patienten, die gleichzeitig dialysepflichtig waren hinsichtlich des Weaning-Outcomes und der Überlebenswahrscheinlichkeit [54]. Auch SCHEINHORN et al. sowie WU et al. konnten in ihren Studien nachweisen, dass niedrige Serumkreatininwerte und BUN (blood urea nitrogen) signifikant mit einem Weaningerfolg korrelierten [55], [56].

Die angeführten Untersuchungen stützten sich sämtlich auf indirekte Parameter für eine Dialysepflicht (Serumkreatininwert, BUN, Urinausscheidung). Im Gegensatz dazu untersuchten wir die tatsächliche Durchführung der Nierenersatzbehandlung (auf der Grundlage einer gegebenen tatsächlichen Dialysepflicht) während der Weaningbehandlung. Dennoch deckt sich das Ergebnis unserer Untersuchungen mit den Ergebnissen der zitierten Studien insofern, als eine Nierenfunktionseinschränkung, die so schwer ist, dass eine Dialyse durchgeführt werden muss, signifikant negative Auswirkungen auf das Weaning-Outcome hat (OR 2,659; 95% CI 1,132 - 6,246). Auch mit Blick auf die Tatsache, dass die in unsere Studie eingeschlossenen Patienten regelhaft multimorbide mit zum Teil schweren Funktionseinschränkungen anderer Organsysteme sind, bleibt die Dialysepflicht als unabhängiger Risikofaktor für ein Weaning-Versagen prominent bestehen. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von KAO et al. [54] konnten wir einen Einfluss der Dialysebehandlung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit in der binär-logistischen Regressionsanalyse nicht nachweisen.

## F. Diskussion

Eine tubuläre Schädigung der Niere kann durch nephrotoxische Antibiotika, Hypovolämie, einen Diabetes mellitus oder eine nicht ausreichende kardiovaskuläre Funktion mit über längere Zeit bestehender Hypotension hervorgerufen werden. Ist die Niere soweit geschädigt, dass sie eine ausreichende Diurese nicht mehr gewährleisten kann, hat dies auch Auswirkungen auf den Weaning-Prozess [55]. Insofern scheint es logisch, dass Patienten, deren Nierenfunktion so schlecht ist, dass sie dialysepflichtig sind, ein schlechteres Weaning-Outcome haben als solche, die nicht dialysepflichtig sind. Die regelmäßige Durchführung der Dialyse scheint jedoch nicht ausreichend zu sein, um die adäquate Nierenfunktion so weit zu ersetzen, dass das Weaning-Outcome wieder denjenigen Patienten entspricht, die nicht dialysepflichtig sind. Denkbar wären hier z.B. Defizite in der Regulation des Blutdrucks, die normalerweise teilweise von der Niere übernommen wird, durch die Dialyse jedoch nicht abgedeckt werden können. Hierdurch könnten in der Folge negative Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System entstehen, die sich ihrerseits wieder negativ auf das Weaning-Outcome auswirken.

### **3. Kein statisch signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der Beatmungstage, den klinischen Indices (Charlson-Index, APACHE II- Score und SAPS II-Score) und einem Weaning-Versagen bzw. den klinischen Indices und einer erhöhten Mortalität**

Die überwiegende Anzahl der beatmeten Patienten (70-80%) lässt sich innerhalb weniger Tage von der maschinellen Beatmung entwöhnen [8], [15], [114]. Auch Patienten, die zur Gruppe der langzeitbeatmeten Patienten gehören und auf einer spezialisierten Weaning-Station von der maschinellen Beatmung entwöhnt wurden, konnten nach einer Untersuchung von SCHÖNHOFER et. al. 65% der Patienten innerhalb von 7,5 Tagen erfolgreich entwöhnt werden [6]. Die Patienten in der genannten Untersuchung waren im Mittel zuvor über 44 Tage beatmet worden und zuvor über mindestens 14 Tage nicht vom Respirator entwöhnbar gewesen. Patienten, die innerhalb von 24 Stunden zu entwöhnen waren, wurden hier ausgeschlossen. Insofern lassen sich die Voraussetzungen der Studie zumindest teilweise auf unsere Untersuchung übertragen. Im Unterschied zur Studie von SCHÖNHOFER et. al. jedoch wurden in unsere Untersuchung nur Patienten eingeschlossen, die länger als 14 Tage auf unserer Station behandelt und beatmet wurden. Insofern kommt es bereits dadurch zu

## F. Diskussion

längeren Beatmungs- und Entwöhnungszeiten in unserer Untersuchung. Studien, die sich speziell mit der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und dem Weaning-Outcome beschäftigen und mit unserer Untersuchung vergleichbaren Voraussetzungen beinhalten, sind nach unserem besten Wissen in der Literatur nicht zu finden.

Die Durchführung einer maschinellen Beatmung birgt zahlreiche Komplikationen. Das Risiko des Auftretens dieser Komplikationen erhöht sich entsprechend mit der Dauer der Beatmungszeit [2]. Neben der ventilatorassoziierten Pneumonie spielen hier auch Einschränkungen der Funktion der Atemmuskulatur z.B. durch eine CIP oder CIM oder eine ventilator-induzierte Dysfunktion des Zwerchfells eine Rolle [115], [116], [117]. Außerdem stellt der Verlust von Muskelmasse grundsätzlich bei vorwiegend liegenden Patienten ein Problem dar. LEVINE et al. legen in ihrer Studie nahe, dass bei beatmeten Patienten auf Intensivstationen der Abbau von Muskelfasern bereits wenige Stunden nach Beginn der Beatmung einsetzt [118].

Die Entscheidung zum richtigen Extubationszeitpunkt ist jedoch ebenfalls sehr wichtig und für die Prognose des Patienten wegweisend. Während Patienten mit niedrigem Risiko für ein Weaning-Versagen ein Extubationsversagen zwischen 10-15% aufweisen, liegt die Rate bei Patienten mit hohem Risiko, wie es bei allen Patienten auf unserer Weaning-Station besteht, zwischen 25-30% [119]. Die Mortalität bei Extubationsversagen kann laut einer Studie von THILLE et al. auf bis zu 50% ansteigen [120]. Die Gruppe dieser Patienten wurde von den Autoren als Patienten über 65 Jahre mit chronischen Erkrankungen des kardiovaskulären oder respiratorischen Systems charakterisiert. Die Rate des Weaning-Versagens lag hier ebenfalls bei 34%. Insofern lässt sich diese Studiensubpopulation mit den in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patienten vergleichen.

Gemäß der beschriebenen Komplikationen einer maschinellen Beatmung erscheint es naheliegend, dass eine längere Beatmungszeit mit einem erhöhten Risiko für ein Weaning-Versagen einhergeht. In unserer Untersuchung war dies jedoch nicht der Fall. Mehrere Faktoren könnten hier eine Rolle spielen. Wägt man den Anstieg der Komplikationsrate gegen das Risiko einer zu frühen Extubation und damit eines Extubationsversagens mit ebenfalls einhergehenden schweren Komplikationen gegeneinander ab, könnte das Risiko

## F. Diskussion

einer prolongierten Beatmung zugunsten eines sorgfältig ausgewählten Zeitpunkts für einen Extubationsversuch – unter Inkaufnahme einer verlängerten Beatmungszeit – soweit reduziert sein, dass es zu keinem statistisch signifikanten Einfluss der Beatmungsdauer auf das Weaning-Outcome mehr kommt. Zudem gehören die in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patienten ohnehin der Hochrisikogruppe schwierig zu entwöhnender Patienten an. Insofern bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob die Risiken durch die Dauer der Beatmung den gleichen Effekt haben wie bei Patienten, die insgesamt kürzer beatmet werden oder als weniger schwer krank einzuordnen sind. Fraglich ist auch, ob sich die Erhöhung des Risikos bei längerer Beatmungszeit unendlich fortsetzt oder ob es mit prolongierter Beatmung ab einer bestimmten Beatmungsdauer zu keiner weiteren Erhöhung der genannten Risiken kommt. Die in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patienten unterliegen zwar den Risiken einer verlängerten Beatmungsdauer. Aufgrund der Schwere der Grunderkrankung sowie der hier vorliegenden zahlreichen anderweitigen Risikofaktoren für ein Weaning-Versagen wäre es in diesem Fall denkbar, dass die Risiken die durch die prolongierte Beatmung auftreten auf das Weaning-Outcome in ihrer Stärke keinen signifikanten Effekt mehr haben.

Die klinischen Indices ermöglichen durch ihre Zusammensetzung auf unterschiedliche Weise die Abbildung der Erkrankungsschwere verschiedener Patienten, um diese insbesondere in der Einschätzung der klinischen Prognose, aber auch in medizinischen Studien quantifizierbar und damit vergleichbar zu machen. Es liegt daher nahe, der Höhe eines klinischen Index einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome oder die Mortalität einer klinischen Behandlung, z.B. einer Weaning-Behandlung, zuzuschreiben. Sowohl der APACHE II-Score als auch der SAPS II-Score beinhalten Parameter, die wesentliche Organfunktionen widerspiegeln. Wir konnten in unserer Untersuchung nachweisen, dass sowohl eine Katecholamingabe als auch eine Dialysepflicht während der Weaning-Behandlung einen statistisch signifikanten Einfluss auf ein negatives Weaning-Outcome haben. Wichtige Parameter der Sepsisdiagnostik, Funktion des kardiovaskulären Systems und der Nierenfunktion sind fester Bestandteil sowohl des APACHE II-Scores als auch des SAPS II-Scores. Ein negativer Einfluss der Indices auf das Weaning-Outcome oder die Mortalität

## F. Diskussion

während der Weaning-Behandlung wäre demnach zu erwarten. Dennoch besteht in unserer Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen allen untersuchten klinischen Indices und einem Weaning-Versagen oder der Mortalität.

Demgegenüber existieren einige Untersuchungen, in denen ein signifikanter Einfluss klinischer Indices wie dem APACHE II-Score auf das Weaning-Outcome bzw. die Mortalität nachgewiesen werden konnte [18], [34], [91].

Möglicherweise spielt eine Rolle, dass es sich bei der Selektion von Patienten für einen Spontanatemversuch um eine Entscheidung handelt, in die stets viele Faktoren mit einfließen. Grundsätzlich ähnelt dieses Procedere dem Vorgehen bei diagnostischen Tests. Sobald Entscheidungen getroffen werden, die auf routinemäßig angewandten, im Vorhinein festgelegten Faktoren wie Bestandteilen eines Weaning-Protokolls, Weaning-Prädiktoren oder aber auch klinischen Indices wie den SAPS II- oder den APACHE II-Score basieren, ist das Resultat der Entscheidung immer auch durch die "Pretest Probability" (Prätestwahrscheinlichkeit) beeinflusst. Es handelt sich hierbei um die subjektive Wahrnehmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen oder der Schwere einer Erkrankung oder auch der Eintrittswahrscheinlichkeit für ein bestimmtes klinisches Ereignis, z.B. nicht erfolgreicher Spontanatemversuch, bevor entsprechende klinisch-diagnostische Testverfahren zur objektiven Bestätigung zur Anwendung kommen.

Zusätzlich kann es bei der Beurteilung der Vorhersagekraft von Weaning-Prädiktoren mittels klinischer Studien zu Einschränkungen kommen. Abstrahiert man den Weaning-Prozess, besteht er aus mehreren hintereinander folgenden klinisch-diagnostischen Tests, wie TOBIN und JUBRAN in ihrer Arbeit zur Erläuterung der Gründe für unterschiedliche Performanz von Weaning-Prädiktoren erläutern [121]: Zum Beispiel folgen die Anwendung von Prädiktoren wie z.B. Erhebung des RSBI, die Durchführung eines Spontanatemversuchs und der Versuch einer Extubation aufeinander. Hier besteht ein erhebliches Risiko für das Auftreten eines sog. Test-Referral-Bias. Man versteht hierunter eine statistische Verzerrung, die durch das Aufeinanderfolgen von mehreren statistischen Tests dadurch entsteht, dass für einen nachfolgenden Test eine Selektion der Studienpopulation durch den vorhergehenden Test vorgenommen wird. Für den Extubationsversuch in diesem Beispiel kommen nur solche

## F. Diskussion

Patienten in Frage, die den Spontanatemversuch erfolgreich bestanden haben. Die Ergebnisse des Extubationsversuchs sind also dadurch beeinflusst, dass dieser nur mit Patienten durchgeführt wurde, die klinisch stabil genug für einen Spontanatemversuch sind. Beurteilt man nun die Vorhersagekraft des am Anfang der Reihe verwendeten Weaning-Prädiktors anhand einer erfolgreichen Extubation nach bestandenem Spontanatemversuch, so bildet der Weaning-Prädiktor nicht den Vorhersagewert für die vollständige Patientenpopulation ab, sondern nur für diejenigen, die im Spontanatemversuch erfolgreich waren. Es kommt zu einem sog. Spectrum-Bias und damit zu einer Überschätzung der Sensitivität des Weaning-Prädiktor(-Tests) [121].

Beide Bias-Arten, Spectrum- und Test Referral-Bias, können dazu führen, dass bei gleicher Fragestellung Studienergebnisse in verschiedenen Studien unterschiedlich ausfallen. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass in unserer Untersuchung im Gegensatz zu anderen Studien die klinischen Indices keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Weaning-Outcome oder die Mortalität während der Weaning-Behandlung ausüben.

### **4. Ausblick**

Als wesentlich für die in vielerlei Hinsicht geführte Argumentation unserer Untersuchung erschien die Tatsache, dass die auf der Weaning-Station der Universitätsmedizin Greifswald als End- und Maximalversorger zu versorgenden und von uns untersuchten Patienten sämtlich der Hochrisikogruppe schwierig zu entwöhnender Patienten angehörten. Hieraus ergeben sich für die Weaning-Behandlung wesentliche Aspekte. Die in der Literatur häufig zu findenden Prädiktoren für das Weaning-Outcome bzw. die Mortalität während der Weaning-Behandlung können nicht uneingeschränkt Anwendung finden und ließen sich für unsere Patientengruppe zu großen Teilen daher auch nicht übertragen. Zu diskutieren ist, welche Komorbiditäten und Risiken für die genannte als "Hochrisikogruppe" bezeichnete Patientengruppe mit Blick auf Weaning-Outcome und Mortalität tatsächlich wesentlich sind. Die Komorbiditätsrate dieser Patientengruppe und das Risikoprofil sind deutlich höher als in anderen Untersuchungen, jedoch sind die Erfolgsraten von Weaning-Outcome und Mortalität vergleichbar. Es bleibt daher weiter zu diskutieren, worin dieser Erfolg begründet ist. Die von

## F. Diskussion

uns durchgeführte Untersuchung bietet einen wichtigen Anteil, jedoch sind weitere Untersuchungen mit vergleichbarer Patientengruppe zur Erhärtung und Ergänzung der vorliegenden Ergebnisse unabdingbar. Die langjährige klinische Erfahrung der Behandler, Multiprofessionalität des Behandlungsteams, eine enge interdisziplinäre Verzahnung, wie sie an einem Maximalversorgerhaus möglich ist, sowie eine spezialisierte Weaningbehandlung ohne weiteren Auftrag (wie sie ihn z.B. Intensivstationen haben), könnten eine wichtige Rolle spielen. Diese Aspekte können jedoch derzeit nur vermutet werden und wären sinnvolle Fragestellungen für weitere Untersuchungen, jedoch wird die Abbildung dieser Aspekte in Studien aufgrund ihrer Komplexität und schwierigen Quantifizierbarkeit eine Herausforderung bleiben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war unter anderem, vor dem Hintergrund der besonderen Patientengruppe herauszufinden, inwiefern der Weaning-Prozess sowie seine Einflussfaktoren wie Komorbiditäten durch die Definition von Vorhersagewerten und das daraufhin folgende Ziehen entsprechender Konsequenzen verbessert werden kann.

Dies ist insofern gelungen, als gezeigt werden konnte, dass Katecholamin- und Dialysepflicht wesentliche Punkte in der Beatmungsentwöhnung bzw. der Mortalität darstellen. Wichtig erscheint für die Zukunft jedoch nicht nur die Definition dieser Vorhersagewerte, sondern auch die Umsetzung dieser Erkenntnis. Die Diskussion darüber, wie die gewonnenen Erkenntnisse im klinischen Alltag angewandt werden können, ist in der Literatur allenfalls am Rande zu finden. Weiter zu diskutieren ist, wie sich das spezielle Augenmerk, das in der Entwöhnung auf katecholamin- bzw. dialysepflichtige Patienten gelegt werden sollte, im klinischen Alltag umsetzen lässt.

Die Definition erfolgreichen Weanings wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Ein Weaning-Versagen wird häufig definiert als ein nicht erfolgreicher Spontanatemversuch oder auch als die einfache Reintubationsnotwendigkeit nach Extubation. Wir sahen das Weaning jedoch als Prozess, der durchaus erfolglose SBT beinhalten kann. Solange ein Patient, auch nach längerer Zeit, von der Beatmung entwöhnt entlassen werden kann, wurde das Weaning als erfolgreich eingestuft. Auch hier wird der Zeitraum, innerhalb dessen die Beatmungsentwöhnung erfolgreich gewesen sein muss, in der Literatur unterschiedlich gehandhabt (von einigen Tagen bis hin zu zwei bis drei Wochen).



## F. Diskussion

Selbst die Definition des Weaning-Prozesses an sich ist nicht einheitlich festgelegt. Mit der Zunahme spezialisierter Weaning-Stationen bzw. -Zentren ist es sinnvoll, ein Mindestmaß an Kriterien festzulegen, welches erfüllt sein muss, um den Prozess von vollständiger Abhängigkeit vom Respirator bis hin zur Spontanatemfähigkeit als "Weaning" bezeichnen zu dürfen. Dies lässt zum einen eine bessere Vergleichbarkeit angefertigter Studien zu, zum anderen trägt dies auch der Komplexität einer tatsächlichen "Weaning-Behandlung" mit Vorhaltung von Beatmungsentwöhnungsplätzen bzw. kompletten Stationen, spezialisiertem Personal und hochentwickelten Weaning-Konzepten Rechnung. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund des wachsenden Kostendrucks erscheint dies auch aus Legitimationsgründen sinnvoll. Mit der Gründung des Kompetenznetzwerks "WeanNet" und der Zertifizierung von Weaningzentren ist hier bereits ein wichtiger Schritt getan.

## 5. Methodenkritik

- Aufgrund des Studiendesigns wurde die Studie nicht verblindet durchgeführt. Bei der Auswahl der zu untersuchenden Prädiktoren kann es daher zu einem Bias gekommen sein, den wir durch die breite Streuung der von uns untersuchten Prädiktoren versucht haben zu minimieren.
- Das retrospektive Design der Untersuchung erlaubt nur die Auswahl auch im Nachhinein zu ermittelnder Prädiktoren. Hierin liegt ein Nachteil gegenüber prospektiv durchgeführten Untersuchungen.
- Es gibt weder eine einheitliche Definition für den Weaningprozess an sich noch für einen Weaningerfolg. Insofern ist die Vergleichbarkeit zwischen unserer Studie und anderen Studien in der Literatur, jedoch auch zwischen anderen Studien in der Literatur nur eingeschränkt gegeben. Durch die Intensive Care Medicine Consensus Conference 2005 in Budapest wurde jedoch ein erster Schritt auf dem Weg zur Vereinheitlichung getan. Wir haben uns in unserer Definition des Weanings an die Empfehlungen der Consensus Conference gehalten, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

## F. Diskussion

- Die untersuchte Weaning-Station lehnt keine Patienten aufgrund ihrer Vorerkrankung oder Schwere ihrer Grunderkrankung ab. Dadurch werden regelmäßig auch schwerkranke Patienten behandelt. Dies schränkt die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ein, die häufig Risikopatienten mit Ausschlusskriterien belegen. Jedoch liegt hierin auch eine Stärke dieser Untersuchung.

## **G Zusammenfassung**

Die maschinelle Beatmung ist eine medizinische Maßnahme von hohem therapeutischen Nutzen, birgt jedoch unabhängig von ihrer Ursache auch Risiken. Eine möglichst kurze Beatmungszeit und -entwöhnung sind daher relevant für die Vermeidung von Komplikationen und das Überleben des Patienten. Patienten, die sich nur schwer von der maschinellen Beatmung entwöhnen lassen, sind häufig multimorbide und benötigen einen längeren Entwöhnungszeitraum. Von großem Interesse ist daher, inwiefern sich der Weaningverlauf durch prognostische Parameter vorhersagen lässt. Bislang existieren kaum Untersuchungen für das Weaning-Outcome bzw. die Mortalität an einer großen Studienpopulation speziell mit komplikationsreichen Verläufen. Die vorliegende Studie greift dieses Defizit auf. Um die Multimorbidität der Patienten adäquat zu reflektieren, wurde eine breit angelegte Anzahl möglicher Prädiktoren aus den Bereichen Medikation, Vorerkrankungen, Funktionsfähigkeit überlebenswichtiger Organsysteme und Beatmungsparameter ausgewählt. Die erhobenen Daten wurden deskriptiv, bivariat sowie mittels binär-logistischer Regression ausgewertet und auf statistisch signifikante Zusammenhänge mit dem Weaning-Outcome und erhöhter Mortalität untersucht.

Von 119 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten 73 erfolgreich von der maschinellen Beatmung entwöhnt werden. 35 Patienten verstarben während der Behandlung. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Gabe von Katecholaminen als auch die Dialysepflicht eines Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für ein Weaning-Versagen darstellt. Zudem stellt die Gabe von Katecholaminen einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität während der Weaning-Behandlung dar. Unsere Untersuchung stellt einen wichtigen Beitrag für den bisher noch nicht ausreichend untersuchten Einfluss einer Katecholaminpflicht auf das Weaning-Outcome und die Mortalität während der Weaning-Behandlung dar. Auch die Dialysepflicht während der Weaning-Behandlung wurde bislang nur wenig in Studien reflektiert. Insbesondere trägt unsere Untersuchung jedoch dazu bei, Prädiktoren zu finden, die sich auch mit multimorbiden Patientengruppen verwenden lassen, die typischerweise schwierig zu entwöhnende Patienten sind.

## H Verzeichnisse

### 1. Quellenangaben

1.

MacIntyre, N. R. Evidence-based ventilator weaning and discontinuation. *Respir Care* **49**, 830-836 (2004).

2.

Cook, D. J. et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* **129**, 433-440 (1998).

3.

Epstein, S. K. Decision to extubate. *Intensive Care Med* **28**, 535-546 (2002).

4.

Esteban, A. et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* **287**, 345-355 (2002).

5.

Smyrniotis, N. A. et al. Effects of a multifaceted, multidisciplinary, hospital-wide quality improvement program on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* **30**, 1224-1230 (2002).

6.

Schonhofer, B., Haidl, P., Kemper, P. & Kohler, D. [Withdrawal from the respirator (weaning) in long-term ventilation. The results in patients in a weaning center]. *Dtsch Med Wochenschr* **124**, 1022-1028 (1999).

7.

MacIntyre, N. R. et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* **120**, 375S-395S (2001).

8.

Boles, J. M. et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* **29**, 1033-1056 (2007).

9.

Schonhofer, B. et al. [Weaning from mechanical ventilation. A survey of the situation in pneumologic respiratory facilities in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* **133**, 700-704

## H. Verzeichnisse

(2008).

10.

Tonnellier, A. et al. Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. *Respir Care* **56**, 583-590 (2011).

11.

Brochard, L. & Thille, A. W. What is the proper approach to liberating the weak from mechanical ventilation? *Crit Care Med* **37**, S410-5 (2009).

12.

Control, E. C. f. D. P. a. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. *ECDC* (2010).

13.

Lambert, M. L. et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis* **11**, 30-38 (2011).

14.

De Jonghe, B. et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* **288**, 2859-2867 (2002).

15.

Vassilakopoulos, T., Zakynthinos, S. & Roussos, C. Respiratory muscles and weaning failure. *Eur Respir J* **9**, 2383-2400 (1996).

16.

Mamary, A. J. et al. Survival in Patients Receiving Prolonged Ventilation: Factors that Influence Outcome. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* **5**, 17-26 (2011).

17.

Behrendt, C. E. Acute respiratory failure in the United States: incidence and 31-day survival. *Chest* **118**, 1100-1105 (2000).

18.

Esteban, A., Alia, I., Ibanez, J., Benito, S. & Tobin, M. J. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* **106**, 1188-1193 (1994).

19.

Ragnarsdottir, M. et al. Short-term changes in pulmonary function and respiratory movements after cardiac surgery via median sternotomy. *Scand Cardiovasc J* **38**, 46-52 (2004).

## H. Verzeichnisse

20.

Sabanathan, S., Eng, J. & Mearns, A. J. Alterations in respiratory mechanics following thoracotomy. *J R Coll Surg Edinb* **35**, 144-150 (1990).

21.

Call, M. S., Kutcher, M. E., Izenberg, R. A., Singh, T. & Cohen, M. J. Spinal cord injury: outcomes of ventilatory weaning and extubation. *J Trauma* **71**, 1673-1679 (2011).

22.

Lin, C. K. & Lin, C. C. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology* **17**, 402-411 (2012).

23.

Miehsler, W. Mortality, morbidity and special issues of obese ICU patients. *Wien Med Wochenschr* **160**, 124-128 (2010).

24.

Jubran, A. et al. Depressive disorders during weaning from prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med* **36**, 828-835 (2010).

25.

Ely, E. W. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* **291**, 1753-1762 (2004).

26.

Lin, S. M. et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* **32**, 2254-2259 (2004).

27.

Carson, S. S. Outcomes of prolonged mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* **12**, 405-411 (2006).

28.

Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A. & Lawrence, D. E. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* **9**, 591-597 (1981).

29.

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P. & Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13**, 818-829 (1985).

30.

Le Gall, J. R., Lemeshow, S. & Saulnier, F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **270**, 2957-2963

## H. Verzeichnisse

(1993).

31.

(DIMDI), D. I. f. M. D. u. I. OPS Version 2010: Berechnung der Aufwandspunkte für die intensivmedizinische Komplexbehandlung bei Erwachsenen. (2010).

32.

Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **40**, 373-383 (1987).

33.

Scheinhorn, D. J. et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest* **131**, 85-93 (2007).

34.

Pilcher, D. V. et al. Outcomes, cost and long term survival of patients referred to a regional weaning centre. *Thorax* **60**, 187-192 (2005).

35.

Butler, R., Keenan, S. P., Inman, K. J., Sibbald, W. J. & Block, G. Is there a preferred technique for weaning the difficult-to-wean patient? A systematic review of the literature. *Crit Care Med* **27**, 2331-2336 (1999).

36.

Epstein, S. K. Weaning parameters. *Respir Care Clin N Am* **6**, 253-301,v-vi (2000).

37.

Meade, M. et al. Predicting Success in Weaning From Mechanical Ventilation. *Chest* **120**, 400S-4424 (2001).

38.

Yang, K. L. & Tobin, M. J. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* **324**, 1445-1450 (1991).

39.

Barchfeld, T. & Schonhofer, B. [Difficult weaning]. *Pneumologie* **60**, 616-628 (2006).

40.

Krieger, B. P., Isber, J., Breitenbucher, A., Throop, G. & Ershowsky, P. Serial measurements of the rapid-shallow-breathing index as a predictor of weaning outcome in elderly medical patients. *Chest* **112**, 1029-1034 (1997).

41.

Vassilakopoulos, T. et al. The combination of the load/force balance and the frequency/tidal

## H. Verzeichnisse

volume can predict weaning outcome. *Intensive Care Med* **32**, 684-691 (2006).

42.

Segal, L. N. et al. Evolution of pattern of breathing during a spontaneous breathing trial predicts successful extubation. *Intensive Care Med* **36**, 487-495 (2010).

43.

Ely, E. W., Evans, G. W. & Haponik, E. F. Mechanical ventilation in a cohort of elderly patients admitted to an intensive care unit. *Ann Intern Med* **131**, 96-104 (1999).

44.

Epstein, C. D., El-Mokadem, N. & Peerless, J. R. Weaning older patients from long-term mechanical ventilation: a pilot study. *Am J Crit Care* **11**, 369-377 (2002).

45.

Kollef, M. H., O'Brien, J. D. & Silver, P. The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest* **111**, 434-441 (1997).

46.

Epstein, S. K. & Vuong, V. Lack of influence of gender on outcomes of mechanically ventilated medical ICU patients. *Chest* **116**, 732-739 (1999).

47.

Janssens, J. P., Pache, J. C. & Nicod, L. P. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* **13**, 197-205 (1999).

48.

Zilberberg, M. D. & Epstein, S. K. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* **157**, 1159-1164 (1998).

49.

Sevransky, J. E. & Haponik, E. F. Respiratory failure in elderly patients. *Clin Geriatr Med* **19**, 205-224 (2003).

50.

Cohen, J. et al. Initial experience with a mechanical ventilation weaning unit. *Isr Med Assoc J* **7**, 166-168 (2005).

51.

Schonhofer, B., Euteneuer, S., Nava, S., Suchi, S. & Kohler, D. Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialised weaning centre. *Intensive Care Med* **28**, 908-916 (2002).

52.



## H. Verzeichnisse

Bagley, P. H. & Cooney, E. A community-based regional ventilator weaning unit: development and outcomes. *Chest* **111**, 1024-1029 (1997).

53.

Chao, D. C., Scheinhorn, D. J. & Stearn-Hassenpflug, M. Impact of renal dysfunction on weaning from prolonged mechanical ventilation. *Crit Care* **1**, 101-104 (1997).

54.

Kao, K. C. et al. Renal replacement therapy in prolonged mechanical ventilation patients with renal failure in Taiwan. *J Crit Care* **26**, 600-607 (2011).

55.

Scheinhorn, D. J., Hassenpflug, M., Artinian, B. M., LaBree, L. & Catlin, J. L. Predictors of weaning after 6 weeks of mechanical ventilation. *Chest* **107**, 500-505 (1995).

56.

Wu, Y. K., Kao, K. C., Hsu, K. H., Hsieh, M. J. & Tsai, Y. H. Predictors of successful weaning from prolonged mechanical ventilation in Taiwan. *Respir Med* **103**, 1189-1195 (2009).

57.

Trouillet, J. L. et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg* **138**, 948-953 (2009).

58.

Ciarka, A., Vincent, J. L. & van de Borne, P. The effects of dopamine on the respiratory system: friend or foe? *Pulm Pharmacol Ther* **20**, 607-615 (2007).

59.

Bolton, C. F., Gilbert, J. J., Hahn, A. F. & Sibbald, W. J. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **47**, 1223-1231 (1984).

60.

Visser, L. H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* **13**, 1203-1212 (2006).

61.

van den Berghe, G. et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* **345**, 1359-1367 (2001).

62.

de Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G. J. & Bouter, L. M. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* **56**, 221-229 (2003).

63.

## H. Verzeichnisse

Garner, J. S., Jarvis, W. R., Emori, T. G., Horan, T. C. & Hughes, J. M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* **16**, 128-140 (1988).

64.

Barchfeld, T., Dellweg, D., Suchi, S. & Haidl, P. [Frequency and influence of nosocomial pathogens on weaning outcome and in-hospital mortality in mechanically ventilated patients in a regional weaning centre in comparison of the years 2002 and 2006]. *Pneumologie* **62**, 361-366 (2008).

65.

Rello, J. et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* **100**, 439-444 (1991).

66.

Geffers, C., Sohr, D. & Gastmeier, P. Mortality attributable to hospital-acquired infections among surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* **29**, 1167-1170 (2008).

67.

Beyersmann, J. et al. Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* **27**, 493-499 (2006).

68.

Vincent, J. L. Does microbial resistance matter? *Lancet Infect Dis* **11**, 3-4 (2011).

69.

Geffers, C. & Gastmeier, P. Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany: Epidemiological Data From KISS (The Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* **108**, 87-93 (2011).

70.

Control, E. C. f. D. P. a. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). (2012).

71.

de Kraker, M. E., Wolkewitz, M., Davey, P. G. & Grundmann, H. Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* **55**, 1598-1605 (2011).

72.

Du, B. et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* **28**, 1718-1723 (2002).

## H. Verzeichnisse

73.

Owens, R. C. J. & Rice, L. Hospital-based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis* **42 Suppl 4**, S173-81 (2006).

74.

Monaco, F., Drummond, G. B., Ramsay, P., Servillo, G. & Walsh, T. S. Do simple ventilation and gas exchange measurements predict early successful weaning from respiratory support in unselected general intensive care patients? *Br J Anaesth* **105**, 326-333 (2010).

75.

Tanios, M. A. et al. A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. *Crit Care Med* **34**, 2530-2535 (2006).

76.

Larsen, R. & Ziegenfuß, T. *Beatmung - Grundlagen und Praxis* (Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009). 260-274

77.

Richardson, J. & Sabanathan, S. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery. *Thorax* **52 Suppl 3**, S35-40 (1997).

78.

Forshag, M. S. & Cooper, A. D. J. Postoperative care of the thoracotomy patient. *Clin Chest Med* **13**, 33-45 (1992).

79.

Locke, T. J., Griffiths, T. L., Mould, H. & Gibson, G. J. Rib cage mechanics after median sternotomy. *Thorax* **45**, 465-468 (1990).

80.

Beatmungsmedizin, D. G. f. P. u. & Atemwegsliga, D. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* **61**, e1-e40 (2007).

81.

Funk, G. C. et al. Prevalence and prognosis of COPD in critically ill patients between 1998 and 2008. *Eur Respir J* **41**, 792-799 (2013).

82.

Robert-Koch-Institut. Prävention der nosokomialen Pneumonie. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* **43**, 302-309 (2000).

83.

## H. Verzeichnisse

Silver, M. R. Anemia in the long-term ventilator-dependent patient with respiratory failure. *Chest* **128**, 568S-575S (2005).

84.

MacIntyre, N. R. et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. *Chest* **128**, 3937-3954 (2005).

85.

Corrado, A. et al. Respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J* **20**, 1343-1350 (2002).

86.

Rose, L. et al. Decisional responsibility for mechanical ventilation and weaning: an international survey. *Crit Care* **15**, R295 (2011).

87.

Schonhofer, B., Pfeifer, M. & Kohler, D. [Protracted respiratory insufficiency - epidemiology and network on respiratory weaning after prolonged ventilation]. *Pneumologie* **64**, 595-599 (2010).

88.

*Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage 2008, zuletzt geändert Januar 2011* (Deutscher Ärzteverlag, 2011).

89.

Scheinhorn, D. J., Chao, D. C., Stearn-Hassenpflug, M., LaBree, L. D. & Heltsley, D. J. Post-ICU mechanical ventilation: treatment of 1,123 patients at a regional weaning center. *Chest* **111**, 1654-1659 (1997).

90.

Scheinhorn, D. J. et al. Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest* **131**, 76-84 (2007).

91.

Oehmichen, F., Zaumer, K., Ragaller, M., Mehrholz, J. & Pohl, M. [Application of a sponaneous ventilation protocol : Experiences from a weaning center for neurological diseases.]. *Nervenarzt* (2013).

92.

Hannan, L. M. et al. Inpatient and long-term outcomes of individuals admitted for weaning from mechanical ventilation at a specialized ventilation weaning unit. *Respirology* **18**,

## H. Verzeichnisse

154-160 (2013).

93.

Bone, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **101**, 1644-1655 (1992).

94.

Levy, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* **31**, 1250-1256 (2003).

95.

Calandra, T. & Cohen, J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* **33**, 1538-1548 (2005).

96.

Levy, M. M. et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* **12**, 919-924 (2012).

97.

Engel, C. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* **33**, 606-618 (2007).

98.

Dellinger, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* **41**, 580-637 (2013).

99.

Luecke, T. & Pelosi, P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* **9**, 607-621 (2005).

100.

Fougeres, E. et al. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med* **38**, 802-807 (2010).

101.

Potkin, R. T., Hudson, L. D., Weaver, L. J. & Trobaugh, G. Effect of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular function in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **135**, 307-311 (1987).

102.

Lemaire, F. et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from

## H. Verzeichnisse

mechanical ventilation. *Anesthesiology* **69**, 171-179 (1988).

103.

Clochesy, J. M., Daly, B. J. & Montenegro, H. D. Weaning chronically critically ill adults from mechanical ventilatory support: a descriptive study. *Am J Crit Care* **4**, 93-99 (1995).

104.

Luecke, T., Pelosi, P. & Quintel, M. [Haemodynamic effects of mechanical ventilation]. *Anaesthetist* **56**, 1242-1251 (2007).

105.

Frazier, S. K. et al. Hemodynamic changes during discontinuation of mechanical ventilation in medical intensive care unit patients. *Am J Crit Care* **15**, 580-93; quiz 594 (2006).

106.

Moschietto, S. et al. Transthoracic Echocardiography with Doppler Tissue Imaging predicts weaning failure from mechanical ventilation: evolution of the left ventricle relaxation rate during a spontaneous breathing trial is the key factor in weaning outcome. *Crit Care* **16**, R81 (2012).

107.

Demling, R. H., Read, T., Lind, L. J. & Flanagan, H. L. Incidence and morbidity of extubation failure in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* **16**, 573-577 (1988).

108.

Epstein, S. K. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 545-549 (1995).

109.

Jubran, A. & Tobin, M. J. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* **155**, 906-915 (1997).

110.

Pierce, J. D., Clancy, R. L., Smith-Blair, N. & Kraft, R. Treatment and prevention of diaphragm fatigue using low-dose dopamine. *Biol Res Nurs* **3**, 140-149 (2002).

111.

Indihar, F. J. A 10-year report of patients in a prolonged respiratory care unit. *Minn Med* **74**, 23-27 (1991).

112.

Scheinhorn, D. J., Artinian, B. M. & Catlin, J. L. Weaning from prolonged mechanical ventilation. The experience at a regional weaning center. *Chest* **105**, 534-539 (1994).

## H. Verzeichnisse

113.

Nava, S. et al. Survival and prediction of successful ventilator weaning in COPD patients requiring mechanical ventilation for more than 21 days. *Eur Respir J* **7**, 1645-1652 (1994).

114.

Farah, R. & Makhoul, N. Optimal time needed for withdrawal of mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J* **13**, 609-612 (2011).

115.

Alb, M., Hirner, S. & Luecke, T. [Critical illness polyneuropathy and myopathy. Pathogenesis and diagnostic]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **42**, 250-258 (2007).

116.

Pfeifer, M. & Schonhofer, B. [Weaning from mechanical ventilation - new aspects]. *Dtsch Med Wochenschr* **137**, 644-647 (2012).

117.

Hermans, G., Agten, A., Testelmans, D., Decramer, M. & Gayan-Ramirez, G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care* **14**, R127 (2010).

118.

Levine, S. et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* **358**, 1327-1335 (2008).

119.

Thille, A. W., Richard, J. C. & Brochard, L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* **187**, 1294-1302 (2013).

120.

Thille, A. W., Harrois, A., Schortgen, F., Brun-Buisson, C. & Brochard, L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* **39**, 2612-2618 (2011).

121.

Tobin, M. J. & Jubran, A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. *Intensive Care Med* **32**, 2002-2012 (2006).

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift



# Danksagung

Herrn PD Dr. med. Sven Gläser für die freundliche Überlassung des Themas und die immer geduldige, unkomplizierte und zuverlässige Betreuung bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Christian Warnke für die gründliche Einarbeitung und Betreuung während der Phase der Datenerhebung.

Frau Wiebke Breustedt, M.A. für die ausführliche Einführung in die Grundlagen der Statistik und Beratung bei speziellen statistischen Fragestellungen.

Meiner Familie für das Verständnis und die zahlreichen Ermunterungen und die Unterstützung, die ich erfahren durfte.